



# Methemoglobinemia

น.พ.กิตติศักดิ์ แสนประเสริฐ

ภาณี ฤทธิเลิศ

เอกสารประกอบ การชี้แจงผ่านการประชุมทางไกลด้านพิษวิทยาคลินิกผ่านสื่ออิเล็กทรอนิกส์ เรื่อง การดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพิษด้วยยาต้านพิษและเซรุ่มต้านพิษงู

โดย ศูนย์พิษวิทยา และ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (ปี พ.ศ. 2564)



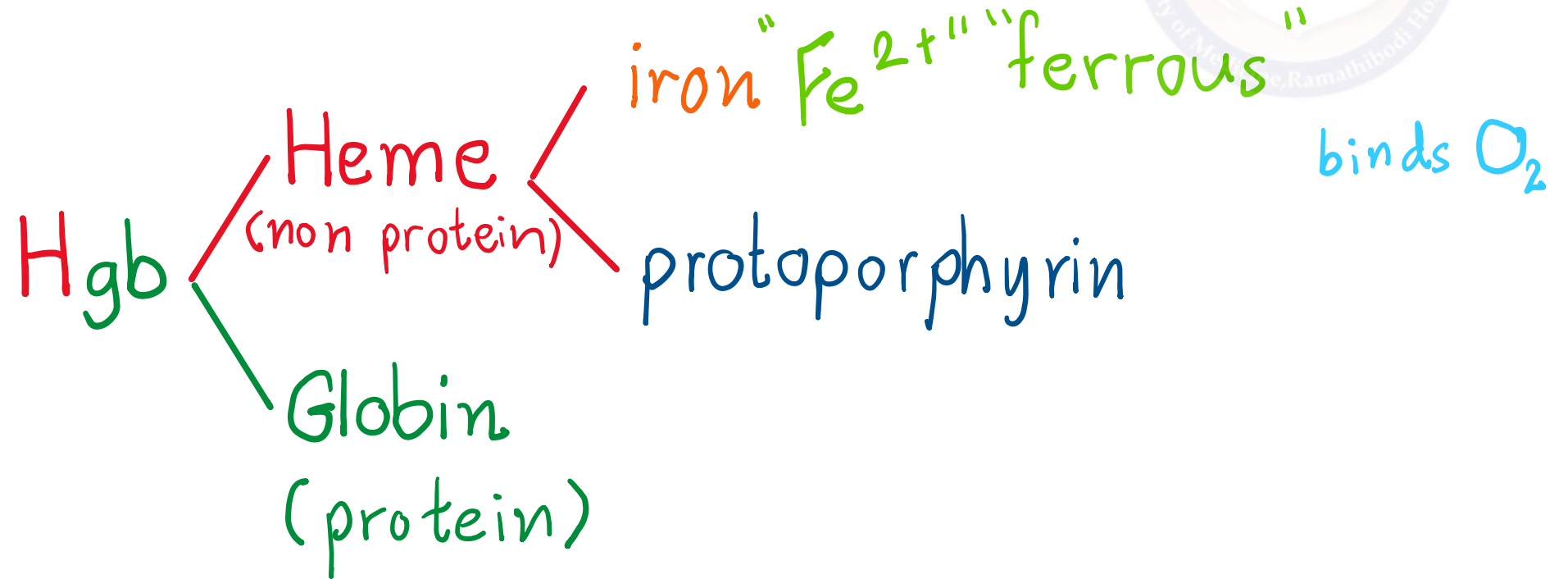
# Case 1

- ชายไทย อายุ 22 ปี ภูมิลำเนา จ.ลพบุรี
- 2 ชั่วโมง 30 นาที ก่อนมา รพ. ตั้งใจกินยาฆ่าหญ้า Propanil ผสมน้ำอัดลม 1/2 ขวด (1:1)  
มีคลื่นไส้ อาเจียน 1 ครั้ง
- Vital signs: BP 147/88 mmHg, PR 104 BPM, RR 22 BPM, SpO<sub>2</sub> 88%,  
on O<sub>2</sub> mask with bag
- CXR no infiltration
- ABG: pH 7.51, pCO<sub>2</sub> 25, pO<sub>2</sub> 210, HCO<sub>3</sub> 20.5, SaO<sub>2</sub> 99%



## Case 2

- หญิงไทย อายุ 19 ปี ภูมิลำเนา จ.สตูล
- โรคประจำตัว เป็นโรคเลือดออกง่ายจากเกล็ดเลือดต่ำ (Immune thrombocytopenia)
- กิน Dapsone (100) วันละ 1 เม็ด ล่าสุดกิน 30 ชั่วโมงก่อน
- มารพ.ด้วยเหนื่อย หายใจแน่นๆ ปลายมือปลายเท้าเขียว มีอาการรุม
- Vital signs: BP161/73 mmHg, HR 107 BPM, RR 26 BPM, SpO<sub>2</sub> 88-90% RA on O<sub>2</sub> mask with bag SpO<sub>2</sub> 86-88%
- Lung clear, no murmur
- ABG: room air pH=7.4, pCO<sub>2</sub> 29, pO<sub>2</sub> 93, HCO<sub>3</sub> 20, SaO<sub>2</sub> 99%

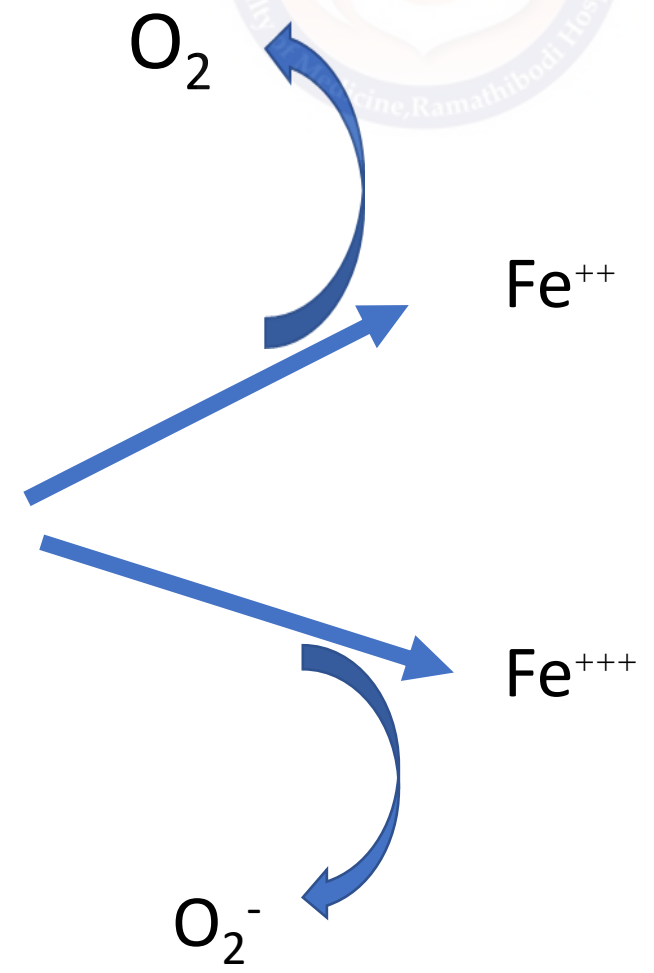
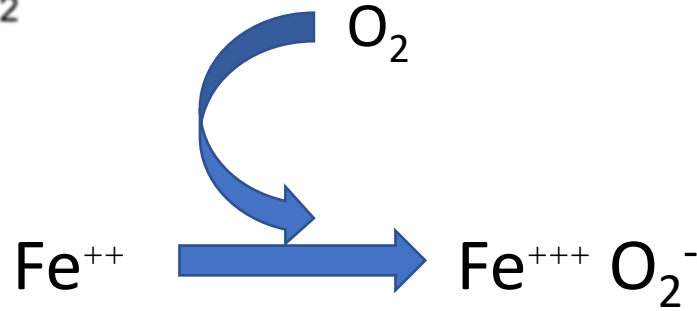
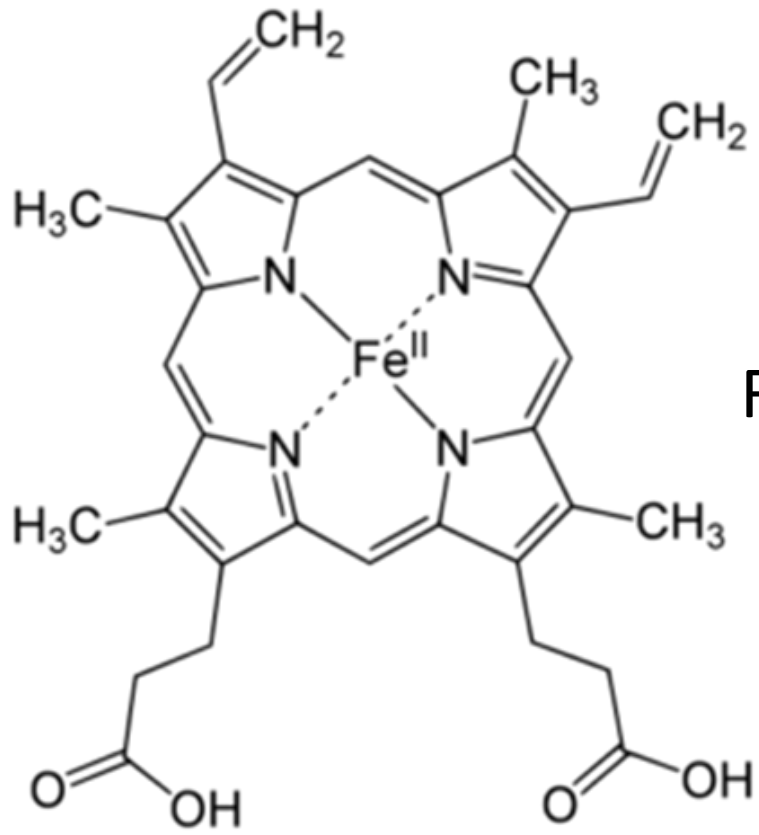




Met. hemo. glob.in  
change protein  
globular



# Formation of methemoglobin



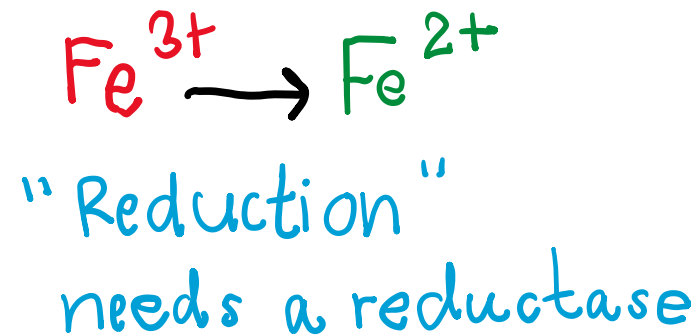
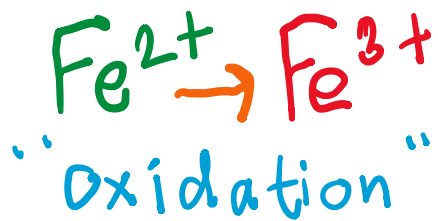
Auto-oxidation





Oxidation can result from one of these:-

1. Gain of oxygen
2. Loss of hydrogen
3. Loss of electrons (gaining +ve charges)

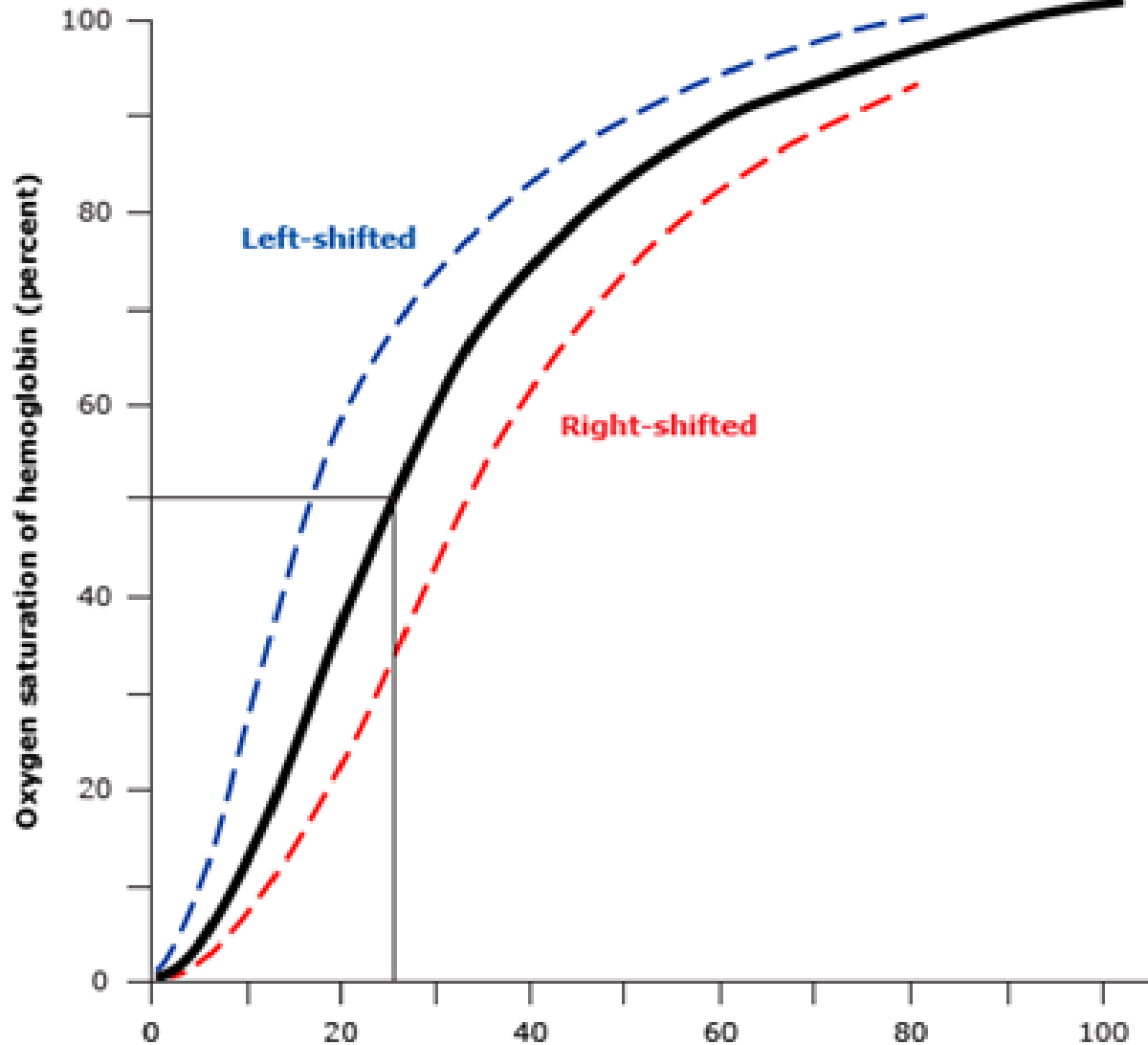




- Reactions with endogenous free radicals and compounds
  - Hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), nitric oxide (NO),  $\text{O}_2^-$ , and hydroxyl radical ( $\text{OH}^\bullet$ )
- Exogenous chemicals



## Oxyhemoglobin dissociation curve



The ferric hemes of methemoglobin do not bind O<sub>2</sub>.

The ferric heme in the hemoglobin tetramer also causes the remaining normal ferrous hemes within the same tetrameric hemoglobin molecule to have increased O<sub>2</sub> affinity.



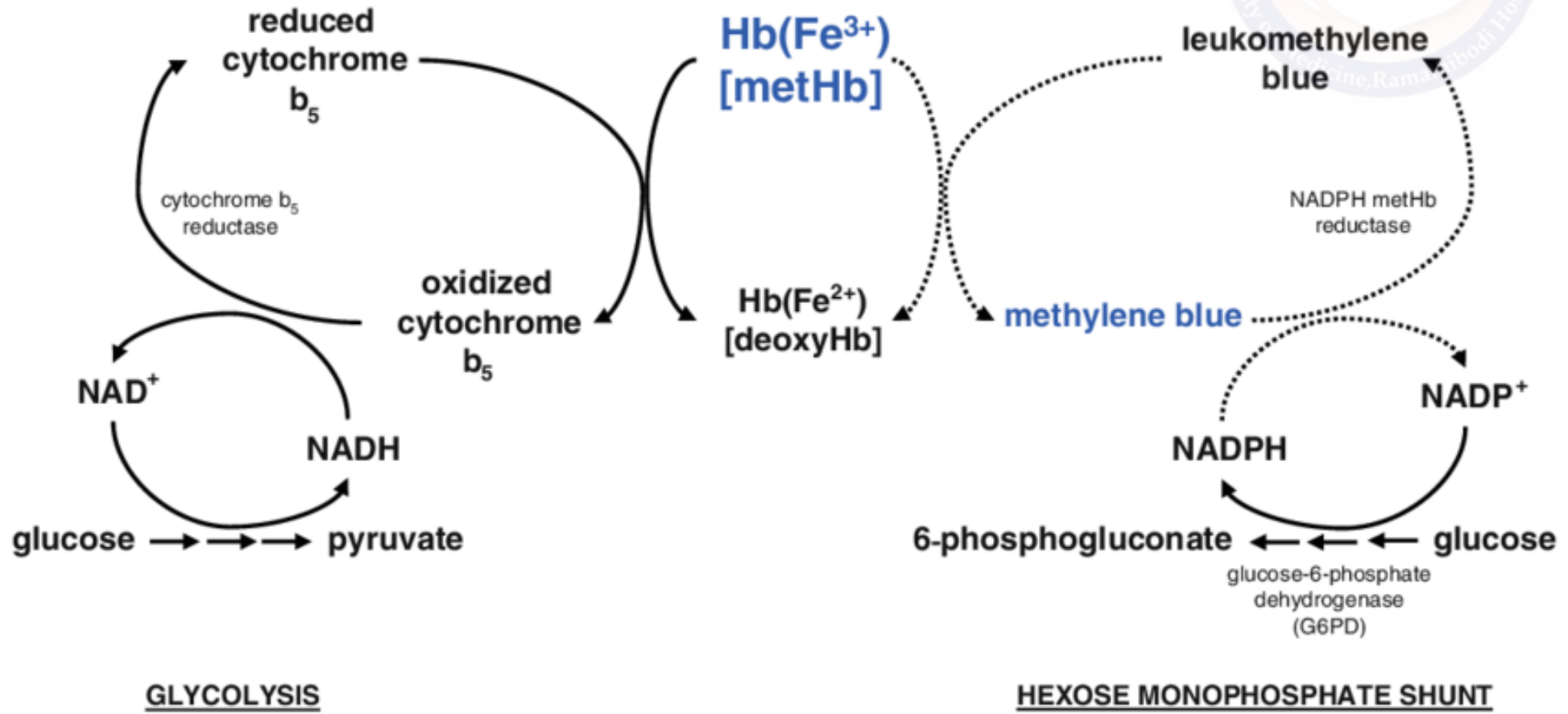
## Congenital

- Asymptomatic
- Cyanosis

## Acquired

- Depending on the methemoglobin level

**Methemoglobin causes functional anemia**



Solid arrows (→) represent normal physiology. Dotted arrows (····▶) indicate pathway only active in presence of methylene blue.



# Hereditary/genetic causes

- Deficient in the enzyme cytochrome b5 reductase (Cyb5R) due to pathogenic variants in the CYB5R3 gene
  - **Autosomal recessive disorder**
  - **Type I** – Type I disease is restricted to RBC
  - **Type II** – Type II disease causes methemoglobinemia with neurologic manifestations related to loss of Cyb5R function in other cell types.
- Hemoglobin M (Hb M) disease
- Deficiency of cytochrome b5

## Medications

Amino salicylic acid (also called p-aminosalicylic acid or 4-aminosalicylic acid)

Clofazimine

Chloroquine

Dapsone

Local anesthetics, topical sprays and creams including benzocaine (in teething rings and ointments), lidocaine, and prilocaine

Menadione

Metoclopramide

Methylene blue\*

Nitroglycerin

Phenacetin

Phenazopyridine

Primaquine

Rasburicase

Quinones

Sulfonamides

## Chemicals and environmental substances

cetanilide (used in varnishes, rubber, and dyes)

Anilines and aniline dyes (eg, diaper and laundry marking inks, leather dyes, red wax crayons)

Antifreeze

Benzene derivatives (used as solvents)

Chlorates and chromates (used in chemical and industrial synthesis)

Hydrogen peroxide (used as a disinfectant and cleaner)

Naphthalene (used in mothballs)

Naphthoquinone (used in chemical synthesis)

Nitrates and nitrites (eg, amyl nitrite, faryl nitrite, sodium nitrite, nitrate- and nitrite-containing foods, nitric oxide, well water)

Nitrobenzene (used as a solvent)

Paraquat (used in herbicides)

Resorcinol (used in resin melting and wood extraction)



## **Level of methemoglobin**

## **Clinical symptoms and signs**

<10%

Frequently asymptomatic,  
occasionally grayish skin

10%–20%

Skin changes such as cyanosis

20%–30%

Dyspnea, headache, anxiety

30%–50%

Dizziness, palpitations,  
confusion, tachypnea

50%–70%

Seizures, cardiac arrhythmias,  
metabolic acidosis, coma

>70%

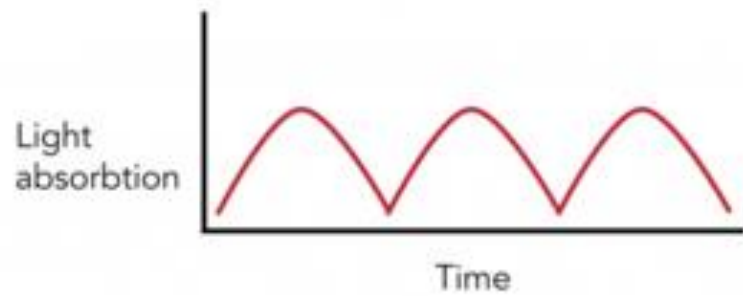
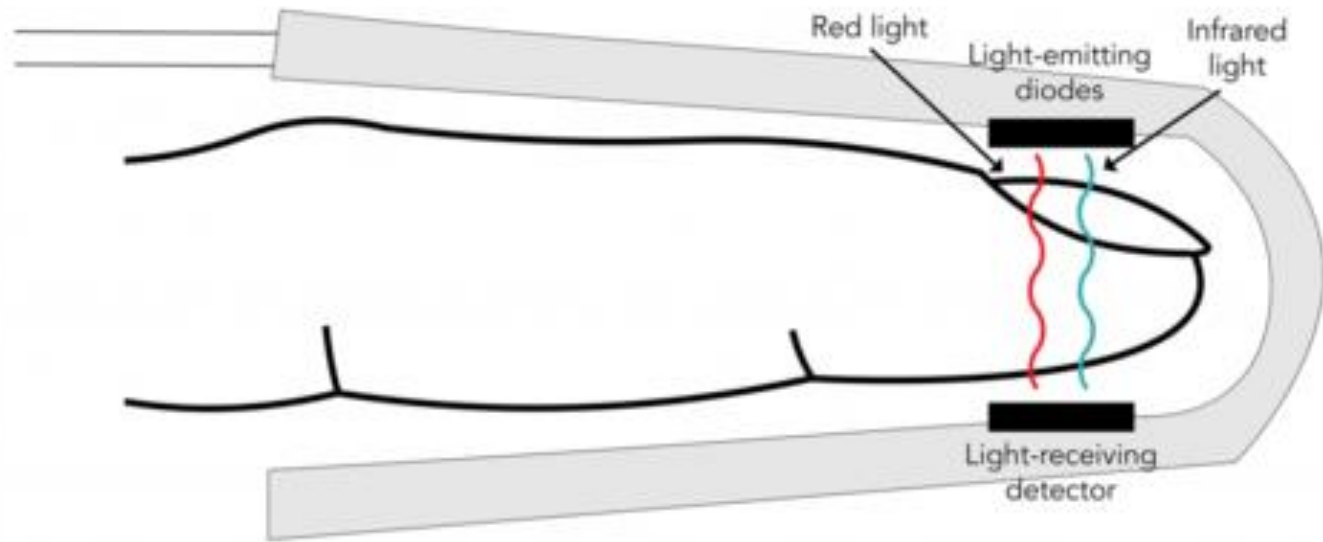
Death



# Cyanosis

- Cyanosis is **not specific** for methemoglobinemia
  - Deoxygenated hemoglobin (above approximately 5 g/dL)
  - Sulfhemoglobin (above approximately 0.5 g/dL)
  - Methemoglobin (above approximately 1.5 g/dL).

Hemoglobin of 10 g/dL  
10% methemoglobin  
methemoglobin of 1 g/dL

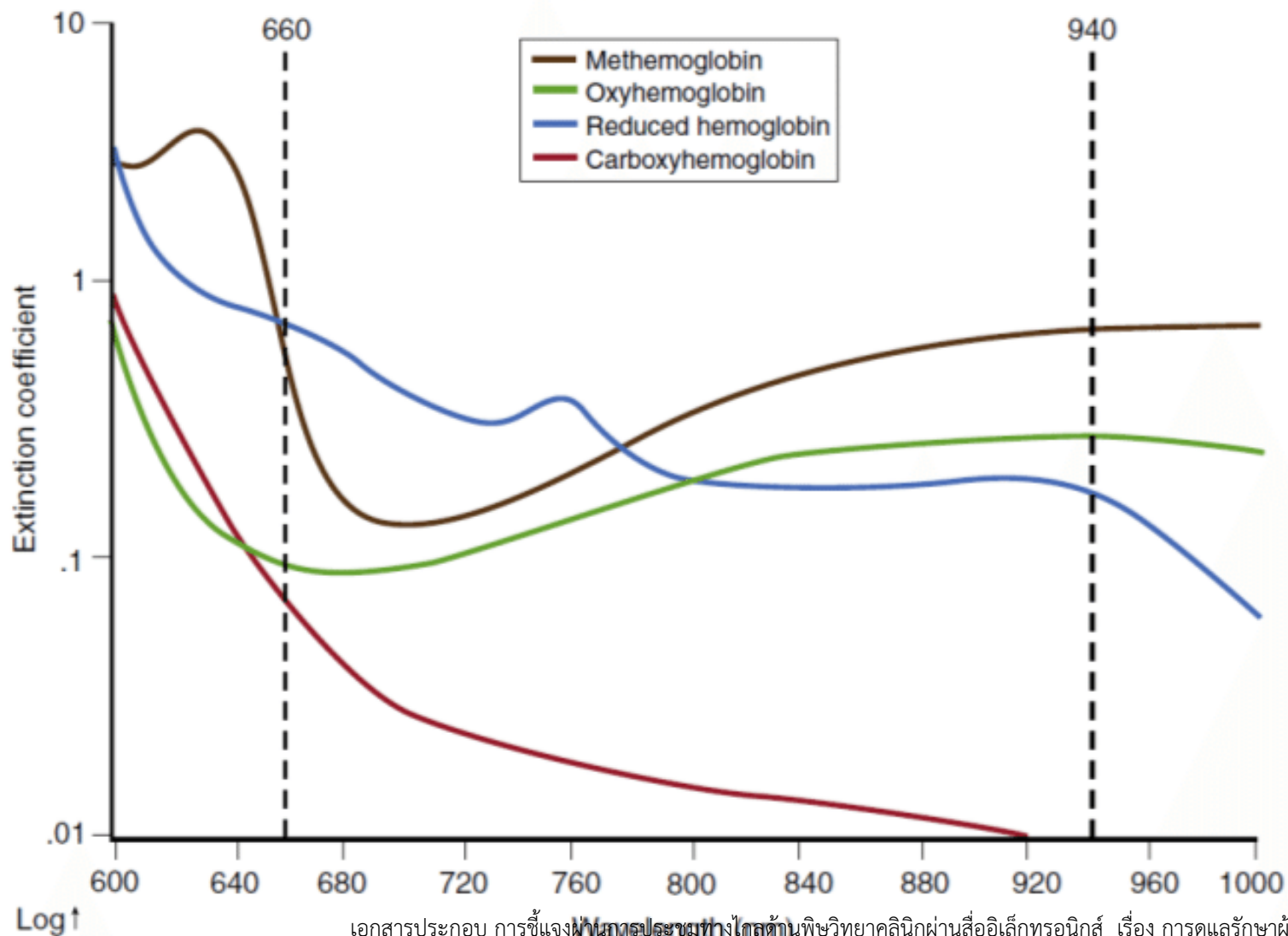


เอกสารประกอบ การชี้แจงผ่านการประชุมทางไกลด้านพิษวิทยาคลินิกผ่านสื่ออิเล็กทรอนิกส์ เรื่อง การดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพิษด้วยยาต้านพิษและเซรุ่มต้านพิษงู  
โดย ศูนย์พิษวิทยา และ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (ปี พ.ศ. 2564)





Hemoglobin extinction curves  
Hemoglobin extinction curves



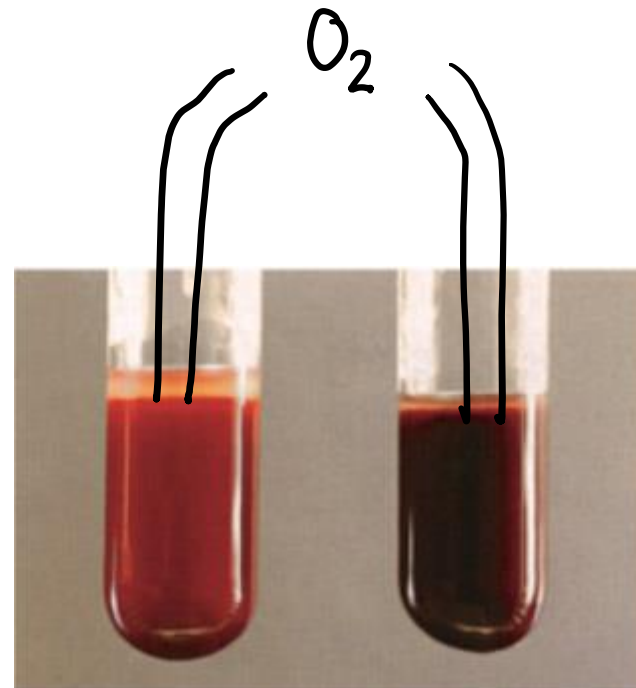
Methemoglobin absorbs light at the pulse oximeter's two wavelengths, and this leads to error in estimating the percentages of reduced and oxyhemoglobins.



# Diagnosis

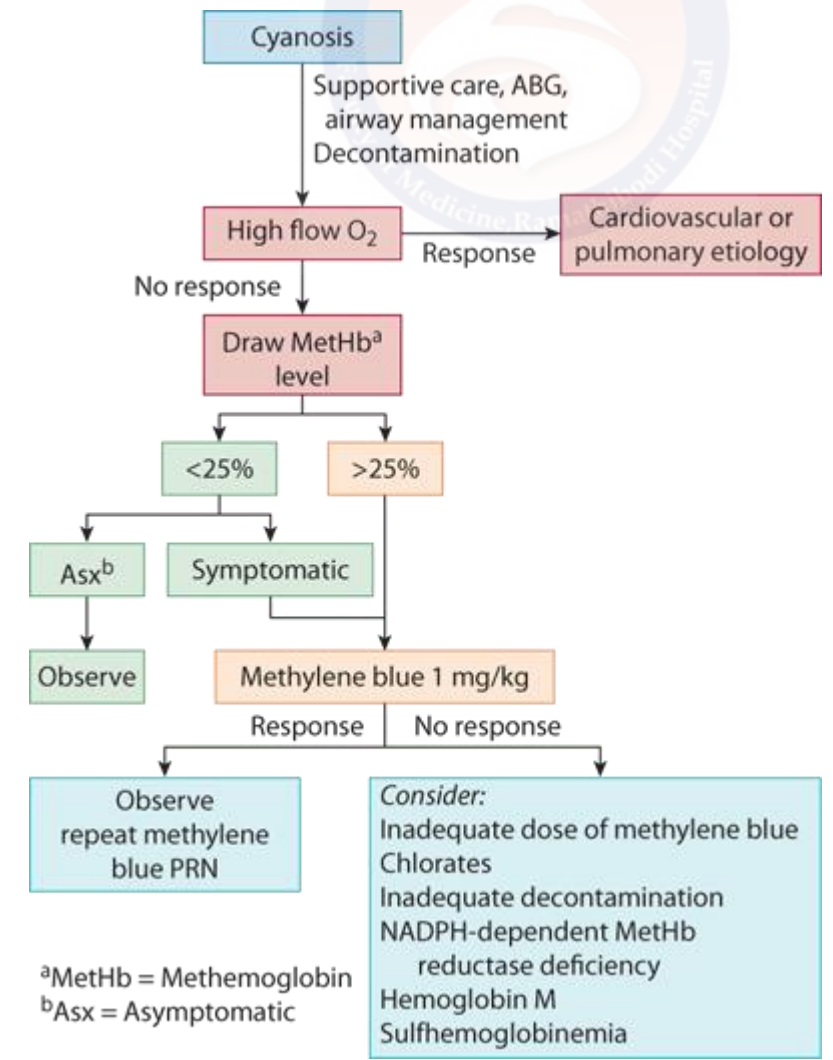
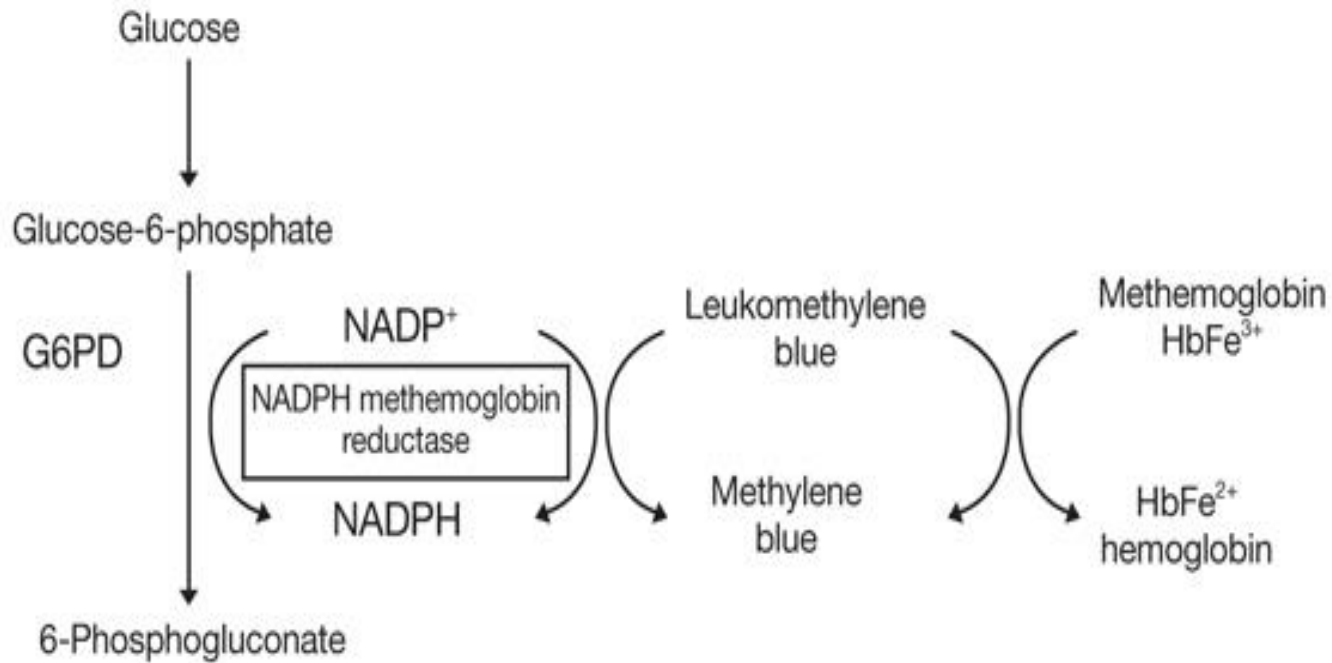
- Methemoglobin level is  $>5\%$ .
- Symptomatic – methemoglobin  $> 10\%$  of total hemoglobin.
  - Anemia or lung disease may become symptomatic at lower percentages.
- Levels of methemoglobin  $> 30$  to  $40\%$  are associated with severe symptoms and are considered life-threatening.

# Bedside test for methemoglobinemia



Normal Hb

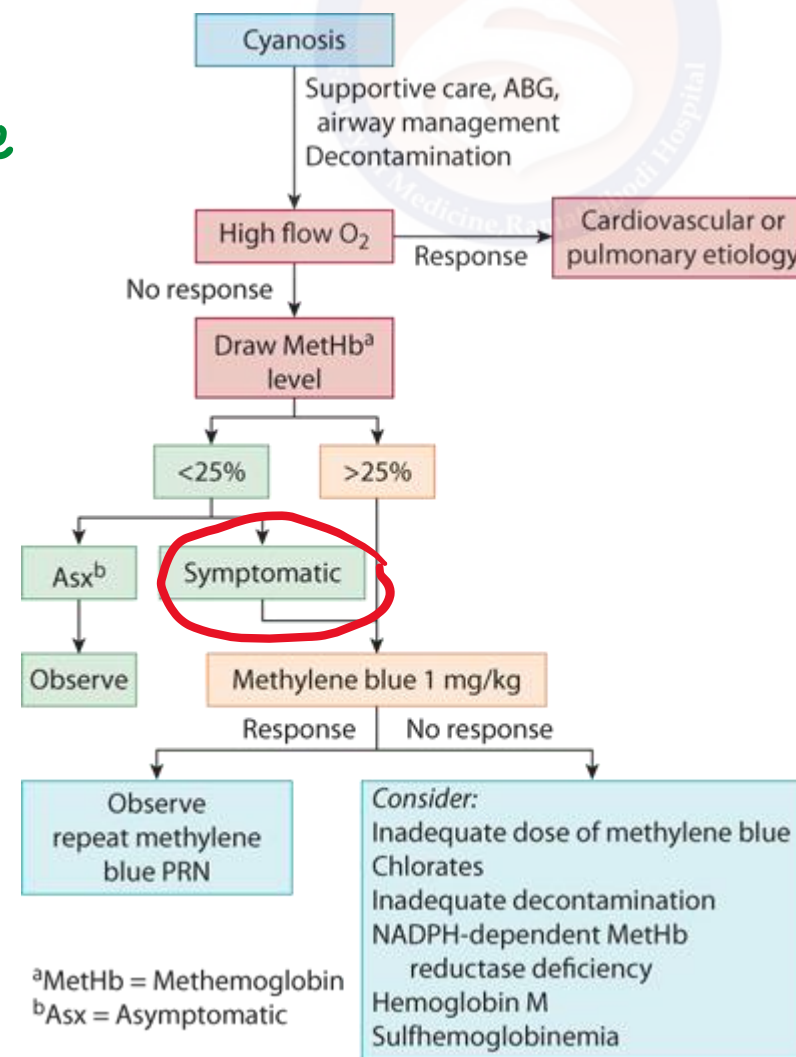
Met Hb



# Case 1

- ชายไทย อายุ 22 ปี ภูมิลำเนา จ.ลพบุรี
- 2 ชั่วโมง 30 นาที ก่อนมา รพ. ตั้งใจกินยาฆ่าหญ้า Propanil ผสม น้ำอัดลม 1/2 ขวด (1:1) มีคลื่นไส้ อาเจียน 1 ครั้ง
- Vital signs: BP 147/88 mmHg, PR 104 BPM, RR 22 BPM, SpO<sub>2</sub> 88%, on O<sub>2</sub> mask with bag
- CXR no infiltration
- ABG: pH 7.51, pCO<sub>2</sub> 25, pO<sub>2</sub> 210, HCO<sub>3</sub> 20.5, SaO<sub>2</sub> 99%

Anilide Herbicide



# Case 2

- หญิงไทย อายุ 19 ปี ภูมิลำเนา จ.สตูล
- โรคประจำตัว เป็นโรคเลือดออกง่ายจากเกล็ดเลือดต่ำ (Immune thrombocytopenia)
- กิน Dapsone (100) วันละ 1 เม็ด ล่าสุดกิน 30 ชั่วโมงก่อน
- มารพ.ด้วยเหนื่อย หายใจแน่นๆ ปลายมือปลายเท้าเขียว มีอาการรุม
- Vital signs: BP161/73 mmHg, HR 107 BPM, RR 26 BPM, SpO<sub>2</sub> 88-90% RA on O<sub>2</sub> mask with bag 10 LPM SpO<sub>2</sub> 86-88%
- Lung clear, no murmur
- ABG: room air pH=7.4, pCO<sub>2</sub> 29, pO<sub>2</sub> 93, HCO<sub>3</sub> 20, SaO<sub>2</sub> 99%

## Medications

Amino salicylic acid (also called p-aminosalicylic acid or 4-aminosalicylic acid)

Clofazimine

Chloroquine

Dapsone

Local anesthetics, topical sprays and creams including benzocaine (in teething rings and ointments), lidocaine, and prilocaine

Menadione

Metoclopramide

Methylene blue\*

Nitroglycerin

Phenacetin

Phenazopyridine

Primaquine

Rasburicase

Quinones

Sulfonamides



# Methylene blue

## Dosing

- **Methemoglobinemia (acquired)**

- IV: 1 mg/kg over 5 to 30 minutes, may repeat dose 1 hour later if methemoglobin level remains above 30% or symptoms persist; consider alternative therapy if resolution does not occur after 2 doses

- **Methemoglobinemia (drug induced)**

- IV: 1 to 2 mg/kg or 25 to 50 mg/m<sup>2</sup> over several minutes; repeated in 1 hour if necessary



- Renal Impairment, hepatic Impairment (adult)
  - **No dosage adjustments**





# Methylene blue

## Precaution



# Pregnancy

- Evidence of fetal abnormalities (atresia of the ileum and jejunum, ileal occlusions)
- Adverse events in the newborn following intra-amniotic injection near term also include **hyperbilirubinemia, skin staining, and respiratory distress.**
- **Monitor the newborn for adverse events.**



# Breast feeding

- Advise patients to discontinue breast-feeding for up to **8 days** after treatment.



- Methylene blue is metabolized by CYPs 1A2, 2C19 and 2D6 in vitro
- The predominant in vitro pathway appears to be **UGT-mediated conjugation** by multiple UGT enzymes, including UGT1A4 and UGT1A9
- Approximately **40% of methylene blue** is excreted into the urine unchanged.

# Pharmacodynamics and Pharmacokinetics

- Onset of action: IV: 30 to 60 minutes
- Absorption: Oral: 53% to 97%
- Distribution: 255 L  $\pm$  58 L
- Protein binding: 94%

- Metabolism: first pass metabolism or distribution; peripheral reduction to leukomethylene blue
- Half-life elimination: 5 to 6.5 hours
- Time to peak: IV: 30 minutes
- Excretion: bile, feces, and urine (33% as leukomethylene blue)



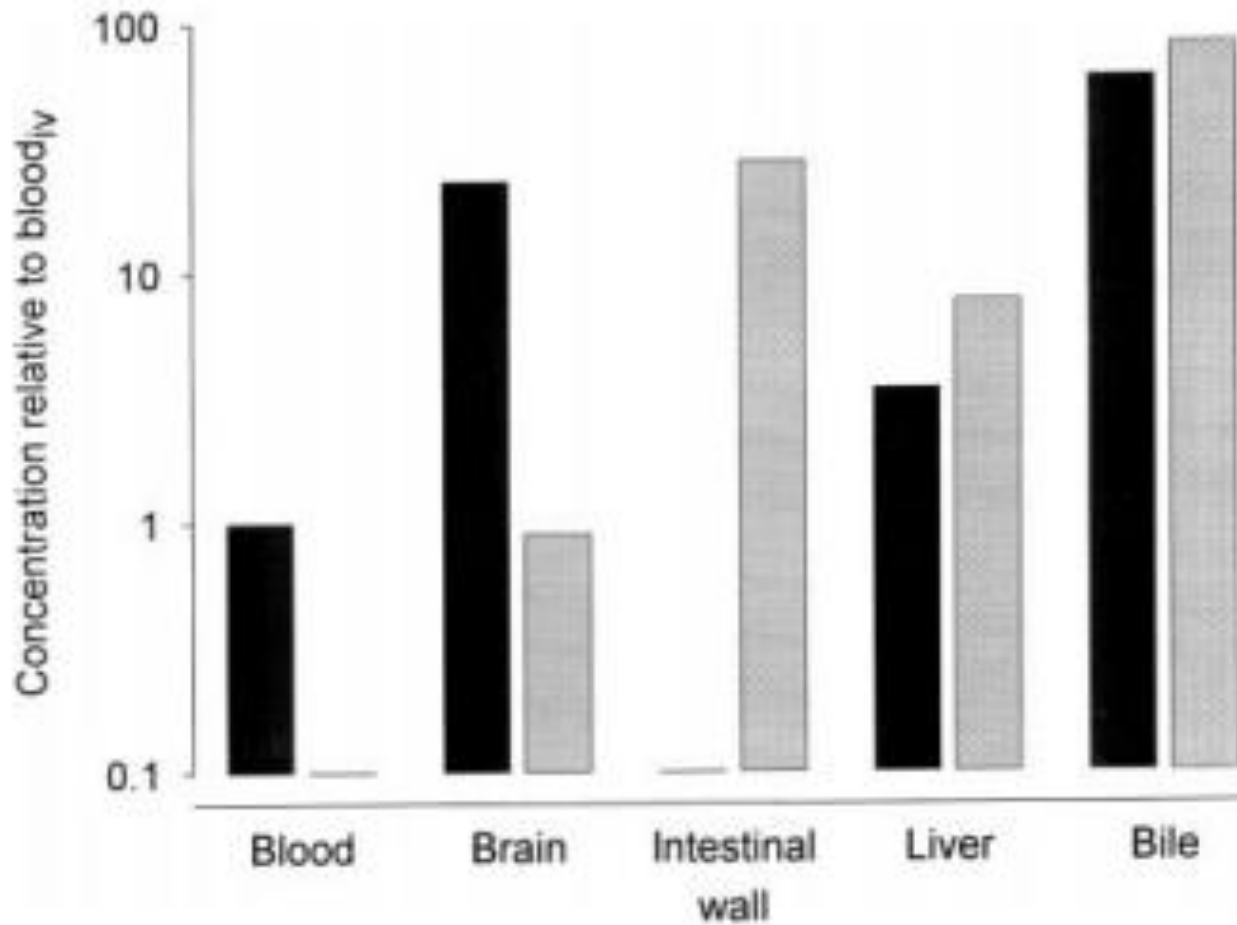
# Inhibits Monoamine Oxidase

เอกสารประกอบ การชี้แจงผ่านการประชุมทางไกลด้านพิษวิทยาคลินิกผ่านสื่ออิเล็กทรอนิกส์ เรื่อง การดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพิษด้วยยาต้านพิษและเซรุ่มต้านพิษงู  
โดย ศูนย์พิษวิทยา และ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (ปี พ.ศ. 2564)



**Table 2. Dose-related toxicity of methylene blue.**

| Dose (mg/kg) | Toxic manifestations   |
|--------------|--|
| 2-4          | Hemolytic anemia, skin desquamation in infants                 |
| 7            | Nausea, vomiting, abdominal pain, chest pain, fever, hemolysis |
| 20           | Hypotension  |
| 80           | Bluish discoloration of skin (similar to cyanosis)             |



Distribution of methylene blue in rats after i.v. (black bars) and intraduodenal (shaded bars) administration.





# Case 3

- หญิงไทย อายุ 32 ปี ภูมิลำเนา จ.สงขลา
- โรคประจำตัวมะเร็งปากมดลูก
- ได้รับยาเคมีบำบัด **Ifosfamide 6.56 gm + Mesna 6.56 gm** เริ่มให้เมื่อวาน 16 น  
วันนี้ 13 น ผู้ป่วยถามตอบช้า ๆ พูดเป็นคำ ๆ เดิม **E4V5M6** ตอนนี้อยู่ **E3V2M5**  
มีกล้ามเนื้อกระตุก **generalize myoclonus**
- Vital signs: BP 140/100 mmHg, PR 110-120 BPM, RR 24 BPM, BT 36.9 C  
SpO<sub>2</sub> 92%, on O<sub>2</sub> canular 3 LPM SpO<sub>2</sub> 98%
- **Hold** ยาแล้ว ยังซึมอยู่



# Ifosfamide-induced encephalopathy:

- **Prevention:** 50 mg every 6 to 8 hours.
  - Additional data may be necessary.
- **Treatment:** 50 mg as a single dose or every 4 to 8 hours until symptoms resolve.

**Table 2** Results

| Patient no. | Diagnosis              | Toxicity grade | Dose (g m <sup>-2</sup> day <sup>-1</sup> )   | Infusion time (h) | Methylene blue (mg day <sup>-1</sup> ) | Time of first symptom (day) | Time to recovery (h) | Prophylaxis (mg day <sup>-1</sup> ) | Second event |
|-------------|------------------------|----------------|---|-------------------|--|-----------------------------|----------------------|-------------------------------------|--------------|
| 1           | NSCLC                  | 2              | 1.5 g m <sup>-2</sup> days 1–3  | 1                 |  | 3                           | 48                   |                                     |              |
| 2           | Liposarcoma            | 3              | 4 g m <sup>-2</sup> days 1–3  | 24                |  | 5                           | 48                   |                                     |              |
| 3           | Ovarian carcinoma      | 2              | 5 g m <sup>-2</sup>   | 24                |  | 1                           | 48                   |                                     |              |
| 4           | Chondrosarcoma         | 2              | 4.7 g m <sup>-2</sup> days 1–3  | 24                |  | 4                           | 48                   |                                     |              |
| 5           | Synovial sarcoma       | 4              | 5 g m <sup>-2</sup>   | 24                | 6 × 50                                 | 2                           | 12                   |                                     |              |
| 6           | Small-cell carcinoma   | 3              | 4 g m <sup>-2</sup>   | 24                | 6 × 50                                 | 8                           | 12                   |                                     |              |
| 7           | Stromal sarcoma        | 3              | 3.2 g m <sup>-2</sup> days 1–3  | 24                | 6 × 50                                 | 4                           | 12                   |                                     |              |
| 8           | Neuro-endocrine tumour | 2              | 1.5 g m <sup>-2</sup> days 1–3  | 1                 | 6 × 50                                 | 3                           | 24                   |                                     |              |
| 9           | Malignant schwannoma   | 3              | 4 g m <sup>-2</sup> days 1–3  | 24                | 6 × 50                                 | 3                           | 48                   | 4 × 50                              | grade 2      |
| 10          | Rhabdomyosarcoma       | 3              | 2.5 g m <sup>-2</sup> day 1<br>3 g m <sup>-2</sup> day 2<br>3.5 g m <sup>-2</sup> day 3 | 12                | 6 × 50                                 | 2                           | 48                   |                                     |              |
| 11          | Angiosarcoma           | 3              | 4 g m <sup>-2</sup> days 1–3  | 24                | 6 × 50                                 | 3                           | 72                   | 4 × 50                              | grade 0      |
| 12          | Cystosarcoma phyloides | 3              | 4 g m <sup>-2</sup> days 1–3  | 24                | 6 × 50                                 | 3                           | 72                   | 4 × 50                              | grade 2      |

**Table 3** Review of the literature

| Author (year)   | Patients (n) | Ifosfamide dose (g m <sup>-2</sup> day <sup>-1</sup> ) | Methylene blue dose (mg day <sup>-1</sup> ) | Time to recovery (days) |
|-----------------|--------------|--|---|-------------------------|
| Watkin (1989)   | 18           | 5  |   | 3 (1–12)                |
| Merimsky (1992) | 2            | 5  |   | fatal                   |
|                 | 2            | 1.8–2 × 4  |   | 3–7                     |
|                 | 1            | 1 × 5  |   | 3–7                     |
| Curtin (1991)   | 6            | 2.5–5  |   | 4 (2–13)                |
| DiMaggio (1994) | 6            | 2.85–3.3 × 6   |   | 4 (3–7)                 |
| Küpfer (1994)   | 1            | 2.4 × 6  | 3 × 50                                      | 30 min                  |
| Zulian (1995)   | 1            | 5  | 1 × 50                                      | 10 min                  |
| Ferrero (1995)  | 1            | 2 × 3  | 100   | 1                       |
| Demandt (1996)  | 1            | 1.5 × 5  | 2 × 50                                      | 1                       |
| Alonso (1996)   | 1            | 2dl + 1.5 dl–2   | 1 × 60                                      | 5 hours (partial)       |
| Koschuth (1996) | 1            | 1.5 × 5  | 2 × 50                                      | 8                       |

เอกสารประกอบ การชี้แจงผ่านการประชุมทางไกลด้านพิษวิทยาคลินิกผ่านสื่ออิเล็กทรอนิกส์ เรื่อง การดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพิษด้วยยาต้านพิษและเซรุ่มต้านพิษงู



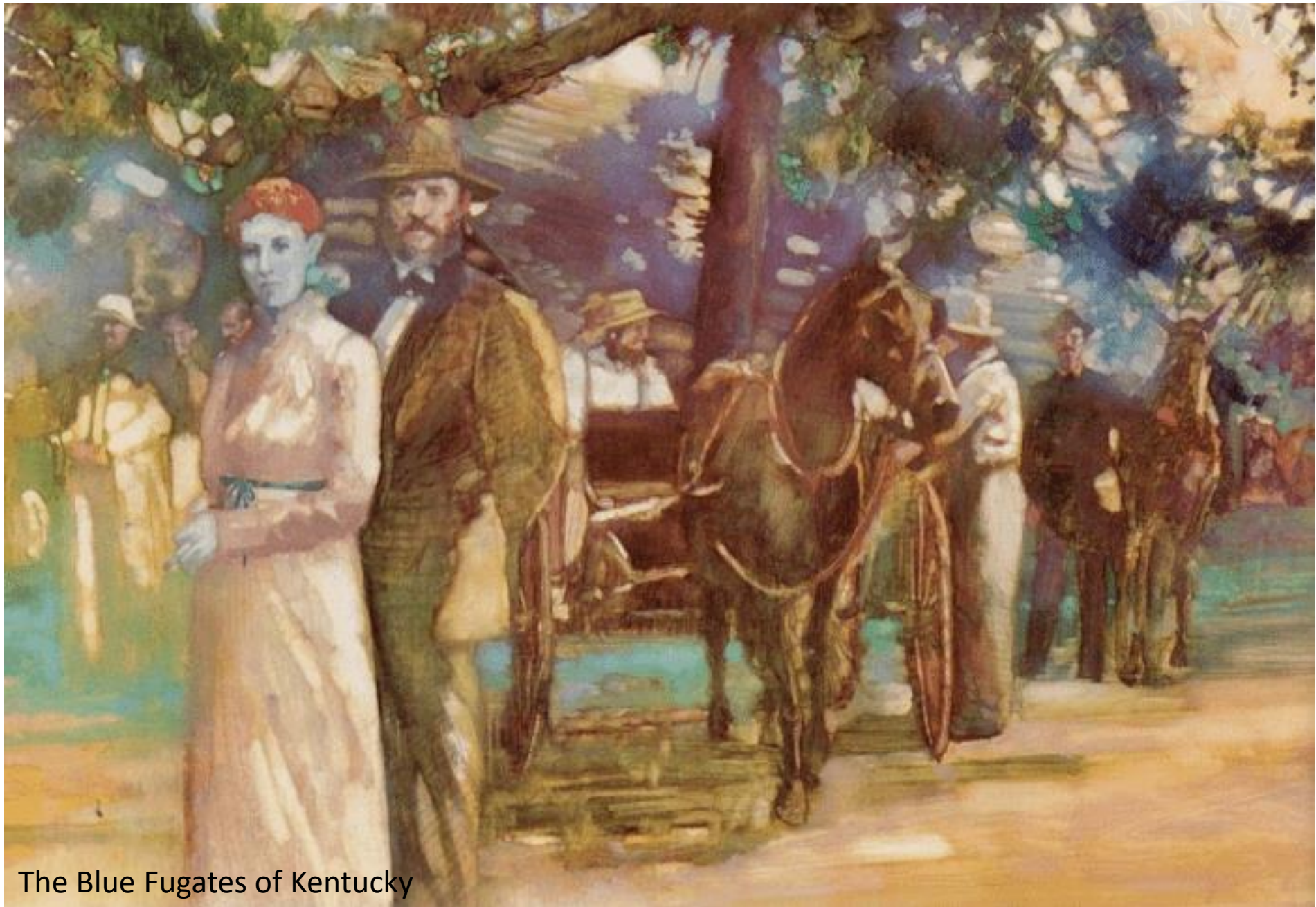
# Vasoplegia syndrome:

- IV: 1.5 to 2 mg/kg over 20 to 60 minutes.
  - Improvement of vasoplegia (increased systemic vascular resistance, reduced vasopressor dosage).
- Continuous infusion (0.5 to 1 mg/kg/hour).



# Adverse reactions

- **Serotonin Syndrome** with Concomitant Use of Serotonergic Drugs
- Anaphylaxis
- Hemolytic Anemia
- Interference with In-Vivo Monitoring Devices
- **Interference with Laboratory Tests** (urine test -dipstick test for leucocyte esterase.)



The Blue Fugates of Kentucky

เอกสารประกอบ การชี้แจงผ่านการประชุมทางไกลด้านพิษวิทยาคลินิกผ่านสื่ออิเล็กทรอนิกส์ เรื่อง การดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะพิษด้วยยาต้านพิษและเซรุ่มต้านพิษงู  
<https://www.appalachianhistory.net/2018/06/blue-fugates-of-kentucky.html>