

Järnintoxikation – förgiftning med lättillgängligt läkemedel

KAROLINA GALMÉN, ST-läkare,
anestesi och intensivvård,
Danderyds sjukhus

JONAS HÖJER, docent, överläkare,
Giftinformationscentralen;
båda Stockholm
jonas.hojer@gic.se

Järn är en essentiell metall som ingår i hemoglobin, myoglobin och en rad enzymer. Fritt järn är toxiskt för många organ. Då järnföreningar är irriterande kan tarmmukosan skadas vid överdosering så att tarmslemhinnans reglerande funktion sätts ur spel. Järn tas upp okontrollerat, mättar transferrinet och binds till albumin. När plasmaproteinerna är mättade stiger halten av fritt järn i blodet, vilket stör ATP-syntesen i mitokondrierna. Energibrist i cellerna leder till metabol acidosis.

Symtomen domineras av kräkningar, buksmärta och diarré som kan vara blodtillblandad. Vid lindrig-måttlig intoxication stannar symtomen vid detta. I svåra fall kan metabol acidosis, medvetandesänkning, kramper, cirkulatorisk chock och ibland leverpåverkan uppträda efter ett fritt intervall [1, 2]. Förloppet i svåra fall kan delas in i fyra faser (Fakta 1) [2].

Giftinformationscentralen har under de senaste tio åren kontaktats av sjukhus angående ca 40 fall av järnintoxikation per år, av vilka knappt hälften rört barn. I Socialstyrelsens dödsorsaksregister har inget dödsfall registrerats på 20 år, men internationellt förekommer letala fall [3]. Livshotande järnförgiftningar är således ovanliga i Sverige, men mot bakgrund av ett aktuellt fall och det faktum att järntabletter ofta finns i hemmen och kan köpas receptfritt ser vi ett behov av att informera om handläggningen av förgiftningsfall.

Fallet

Fallet rör en kvinna i 20-årsåldern med ADHD, tidigare gastrisk bypass-operation och flera suicidförsök. Hon påträffades medvetandesänkt i hemmet sedan anhöriga larmat. Hon låg på golvet i svartfärgad diarré med tomma förpackningar märkta Ketogan, Dalacin, Propavan och Duroferon (100 mg, 100 st) runt sig. Bredvid fanns även ett halvt paket tvättmedel och ölburkar. Då hon kom till akutmottagningen hade 3–5 timmar gått sedan överdoseringen. Hon var motoriskt orolig och hade fluktuerande medvetandegrad (Glasgow Coma Scale 6–10). Hon kräktes upprepade gånger utan synliga tablettrester och kunde inte kommunicera adekvat. Pupillerna var normalstora och reagerade för ljus. Blodtrycket var 190/85 mm Hg och pulsen 130/minut. Syremättnaden var god utan syrgastillförsel och andningsfrekvensen 14/min. Artärbloodgasanalys visade måttlig metabol acidosis utan respiratorisk kompensation, pH 7,17, pCO₂ 5,4 kPa, pO₂ 16,7 kPa, basöverskott -14 mmol/l och laktat 3,5 mmol/l.

Kontakt togs med Giftinformationscentralen. På misstanke om letalt järnintag (ca 160 mg/kg) påbörjades omedelbart antidotbehandling med deferoxamin (Desferal) i dosen 15 mg/kg/timme. Övriga blodprov visade bl a etanol 35 mmol/l, negativt paracetamol, normala leverprov, lätt sänkt haptoglo-

FAKTA 1

Förloppet vid svår järnintoxikation kan delas in i fyra faser:

- Fas 1 (upp till 6 timmar efter intag). Gastrointestinala symtom dominerar. I mycket svåra fall kan kramper, metabol acidosis och chock uppträda.
- Fas 2 (6–12 timmar). Symtomen går i regress.
- Fas 3 (12–48 timmar). Allmänpåverkan. Återkomst eller utveckling av metabol acidosis och cirkulatorisk chock. Leversvikt och eventuell sekundär njursvikt kan utvecklas.
- Fas 4. Hos överlevande förekommer bestående skador, som stenoser i gastrointestinalkanalen och levercirros.

bin och Hb 162 g/l. Patientens fördes till IVA, där akut buk-översikt visade tre suspekta konglomerat av misstänkta tablettrester i tunntarmen. Patienten var motoriskt orolig och klagade över smärta i rygg och mage. Man beslöt att söva och intubera henne inför tarmsköljning, som genomfördes med totalt 4 liter Laxabon. Detta resulterade i rikliga, vattentunna, svartfärgade diarréer. Urinen blev mörkt brunröd under natten. Blodtrycket sjönk successivt till runt 100 mm Hg systoliskt. Ringeracetat gavs intravenöst. Den metabola acidosen tilltog, och laktatvärdet steg upp mot 10 mmol/l, varför man tillförde totalt 400 ml natriumbikarbonat intravenöst. Upprepade försök att få svar på olika laboratorieprov, framför allt S-järn, misslyckades på grund av hemolys. Behandlingen med deferoxamin pågick oförändrad under natten.

Dag 1. Först på förmiddagen kom det första S-järnvärdet, som var 131 µmol/l (referensvärde 9–34 µmol/l). Provet hade tagits ca 14 timmar efter överdosen. Patienten försämrades nu med tilltagande cirkulatorisk chock, som behandlades med stora mängder Ringeracetat och noradrenalininfusion. B-Hb sjönk successivt till 88 g/l. Även koagulationsproven försämrades (trombocyter 60 × 10⁹/l, APT-tid 104 s, PK(INR) 2,9). Konakion gavs. S-kreatinin steg till 180 µmol/l och transaminaser till ASAT 25 µkat/l och ALAT 21 µkat/l. Behandling med acetylcystein sattes in. Troponin T, som varit normalt vid ankomsten, steg till 63 ng/l. Patienten blev anurisk, varför kontinuerlig dialys påbörjades, ca 15 timmar efter tablettintaget. På eftermiddagen avslutades deferoxaminbehandlingen då S-järn sjunkit till 29 µmol/l. Ultraljudsundersökning av hjärtat visade normal kontraktilitet. Patienten var fortfarande kopplad till ventilator. Förnyad buköversikt visade inte tecken på patologi. Artärbloodgaserna normaliserades.

Dag 2. Tillståndet var väsentligen oförändrat, men S-järn steg åter till 54 µmol/l, ca 40 timmar efter tablettintaget. Deferoxaminbehandlingen återinsattes. B-Hb sjönk ytterligare, varför erytrocytkoncentrat tillfördes. Patientens leverprov förvärrades och hepatologkontaktades.

Dag 3 och 4. Beslut fattades om att patienten inte var aktuell för levertransplantation. Uppvakningstest utfördes, varvid patienten tittade upp. Koagulationsstatus visade nu PK(INR) >8, trombocyter 23 × 10⁹/l, APT-tid 100 s och fibrinogen 0,6 g/l. Behandling gavs med fibrinogen och protrombinkomplexkoncentrat. Patienten försämrades ytterligare, med uttalad takykardi och lågt blodtryck. Bloodgaserna visade åter tilltagande laktacidosis. Patienten avled på morgonen i multior-

SAMMANFATTAT

Järntabletter finns ofta i svenska hem och kan köpas receptfritt.

Giftinformationscentralen kontaktas av sjukhus angående ca 40 fall av järnintoxikation per år.

Här rapporteras ett fall där en ung kvinna avled efter en suicidal överdos trots tidig

ankomst till sjukhus och adekvat intensivvård.

Tidig kontakt med Giftinformationscentralen rekommenderas i fall som detta.

Symtombild och behandling vid denna typ av förgiftning redovisas.

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

gansvikt. Obduktionsrapporten påvisade rikligt med gråsvart tarminnehåll men inga oväntade fynd.

Diskussion

Deferoxamin är en välstuderad kelatbildare som bildar en ringstruktur tillsammans med järnjonen och minskar dess möjlighet att reagera med andra ämnen [4]. Utöver att deferoxamin är antidot vid järnintoxikation används det för diagnostik av tillstånd med ökad järninlagring och för behandling av sekundär hemokromatos. Duroferon innehåller järn i formen Fe^{2+} som absorberas i tarmen. Efter transport genom tarmmukosan når sedan järn blodbanan som Fe^{3+} och binds där till transferrin för vidare transport. Vid överdosering av järn når även Fe^{2+} blodbanan, och denna form är betydligt mer toxisk. Deferoxamin tar upp fritt järn från antingen plasma eller celler och bildar kelatet ferrioxamin. Deferoxamin tar däremot inte upp järn som är bundet till transferrin, hemoglobin eller andra järnhaltiga substanser i kroppen, varför det inte finns risk för efterföljande järnbristanemi. Eftersom det vattenlösliga ferrioxaminet utsöndras snabbt ökar deferoxamin elimineringen av järn via urin och avföring [5].

Handläggning vid järnöverdos

Järn binds dåligt till medicinskt kol, varför koladministration inte är indicerad. Ventrikelsköljning, eller kräksirap till småbarn, bör övervägas om många tabletter nyligen intagits. Duroferontabletternas storlek gör dock att de är svåra att få upp, även med den grövsta ventrikelsonden. Prov för S-järn bör tas vid ankomsten och följas varannan timme initialt.

Rehydrering med Ringeracetat startas snarast då vätskeför-luster är vanliga. Antidotbehandling ges omedelbart om patienten tros ha intagit mer än 60 mg Fe^{2+} per kg kroppsvikt eller har uttalade gastrointestinala symtom eller metabol acidos. Annars inväntas svar på S-järn; vid ett värde över 90 $\mu\text{mol/l}$ påbörjas behandling, som ges tills S-järn sjunkit under 40 $\mu\text{mol/l}$ och patienten är väsentligen symtomfri och inte har acidos. Normalt ges deferoxamin som iv infusion i dosen 15 mg/kg/timme [1]. Vid misstänkt stor överdos bör buköversikt övervägas tidigt då järntabletter är röntgentäta. Om kvarvarande depåtabletter påvisas i gastrointestinalkanalen kan tarmsköljning med polyetylen glykol (tex Laxabon) vara av värde [6]. Skopi eller operation för avlägsnande av tablettkonglomerat kan i undantagsfall behövas [7].

Det aktuella fallet

Det bästa prognostiska värdet av en S-järnanalys fås normalt 4–6 timmar efter intagen dos [1]. I det aktuella fallet erhöles inga S-järnnivåer initialt, sannolikt på grund av hemolys i provrören. Någon koppling mellan järnintoxikation och hemolys in vivo finns inte beskriven, och om en sådan ändå föreläggat borde haptoglobinvärdet varit betydligt lägre.

Inget av de övriga intoxikationsmedlen som hittades bredvid patienten kan rimligen förklara multiorgansvikten eller den letala utgången. Etanol, propiomazin och ketobemidon kan ha bidragit till CNS-depressionen, men då pupillerna var

normala och spontanandningen utan anmärkning vid ankomsten kan opiatdosen inte ha varit betydande. Klindamycin (Dalacin) har låg akut toxicitet. Det är oklart om patienten svält något av tvättmedlet, men det fanns inga tecken på det i munhåla, svalg eller larynx i samband med intubationen. Tvättmedel i pulverform för hemmabruk har låg toxicitet.

Ventrikelsköljning var inget alternativ då patienten tidigare genomgått gastrisk bypass. Tarmsköljning utfördes dock. Man kan fråga sig om det faktum att patienten var bypassopererad kan ha haft betydelse för utfallet. Vid intag av terapeutiska doser är tarmabsorptionen av järn snarast nedsatt hos opererade, å andra sidan kan risken för järninducerad frätskada på tarmen i samband med en stor överdos vara ökad.

Koagulationsrubbingar, som i detta fall med stigande PK (INR), trombocytopeni och förlängd APT-tid, har beskrivits vid järnintoxikation. Järn har troligen en direkt effekt på och interagerar med flertalet vitamin K-beroende koagulationsfaktorer. Fritt järn påverkar också koagulationen genom att hämma trombinets effekt på fibrinogen och minska trombinproduktionen [8]. Leverpåverkan i samband med järnintoxikation är väldokumenterad. Det är ovanligt att hepatotoxicitet uppstår, men då så är fallet har mortaliteten rapporterats ligga upp mot 50 procent [9]. Av detta skäl bör man vid tilltagande leverpåverkan överväga levertransplantation [10]. En av orsakerna till att transplantation inte utfördes i detta fall var patientens psykiska ohälsa.

Toxisk myokardskada efter järnförgiftning har rapporterats [11]. Vårt fall uppvisade påtaglig troponinstegring men bevarad vänsterkammarfunktion. Patientens urin blev rödbrun efter påbörjad antidotbehandling. Missfärgningen sker då järn bundits till deferoxamin och kelatet utsöndrats via njurarna. Färgförändringen kan ses som en bekräftelse på antidotens effektivitet. Det finns dock rapporterat återgång till normalfärgad urin trots pågående antidotbehandling och fortsatt höga halter S-järn [9, 12]. Akut njursvikt finns beskriven vid järnintoxikation och är då sannolikt en följd av cirkulationssvikt. Fritt järn är liksom kelat dialyserbart, men dialysbehandling har visats ha en försumbar eliminerande effekt så länge som njurfunktionen är intakt. Dialys tillgrips vid njursufficiens för att dialysera bort kelatet.

Kunde vi ha handlat annorlunda?

Efter ett förgiftningsfall med dödlig utgång undrar man: Kunde vi ha handlat annorlunda? Borde deferoxamindosen ha varit högre? Det finns viss dokumentation som talar för att högre antidotdos skulle kunna vara motiverad i mycket svåra fall [13]. Det är emellertid välkänt att höga doser deferoxamin kan ge biverkningar som cirkulatorisk chock samt lung- och njursvikt [14], varför de flesta källor avråder från användning av höga deferoxamindoser [15].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Giftinformationscentralens informationsdatabas för läkare i Sverige. www.giftinfo.se
2. Proudfoot AT, Simpson D, Dyson EH. Management of acute iron poisoning. *Med Toxicol.* 1986;1:83-100.
3. Abhilash KP, Arul JJ, Bala D. Fatal overdose of iron in adults. *Indian J Crit Med.* 2013;17:311-3.
4. Kwiatkowski JL. Real-world use of iron chelators. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011: 451-8.
5. Peck MG, Rogers JF, Rivenbark JF. Use of high doses of deferoxamine (Desferal) in an adult patient with acute iron overdosage. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1982;19:865-9.
6. Tenenbein M. Whole bowel irrigation in iron poisoning. *J Pediatr.* 1987;111:142-5.
7. Barsky P. Surgical removal of iron tablets. *J Pediatr.* 1982;101:1038.
8. Evensen SA, Forde R, Opandal I, et al. Acute iron intoxication with abruptly reduced levels of vitamin K-dependent coagulation factors. *Scand J Haematol.* 1982;29:25-30.
9. Daram SR, Hayashi PH. Acute liver failure due to iron overdose in an adult. *South Med J.* 2005; 98:241-4.
10. Tenenbein M. Hepatotoxicity in acute iron poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39:721-6.
11. Tenenbein M, Kopelow ML, deSa DJ. Myocardial failure and shock in iron poisoning. *Human Toxicol.* 1988;7:281-4.
12. Fernández S, Castro P, Nogué S, et al. Acute iron intoxication: change in urine color during chelation therapy with deferoxamine. *Intensive Care Med.* 2014;40:104.
13. Cheney K, Gumbiner C, Benson B, et al. Survival after a severe iron poisoning treated with intermittent infusions of deferoxamine. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1995;33:61-6.
14. Koren G, Bentur Y, Strong D, et al. Acute changes in renal function associated with deferoxamine therapy. *Am J Dis Child.* 1989;143: 1077-80.
15. Howland MA. Deferoxamine. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al, editors. *Goldfrank's Toxicologic emergencies.* New York: McGraw-Hill; 2011. p. 604-8.

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING**SUMMARY**

A 20-year-old woman was found semiconscious on the floor in a pool of black diarrhea with an empty 100 jar of ferrous sulphate beside her (100 mg Fe²⁺/tablet), 160 mg/kg. She was brought to the hospital an estimated 4 hours after ingestion and presented with irritability and a fluctuating CNS depression. Her blood pressure was 190/85 mmHg and pulse 130 bpm. An arterial blood gas analysis showed pH 7.17, pCO₂ 5.4 kPa, pO₂ 16.7 kPa and BE -14 mmol/l. Deferoxamine was started immediately with a dose of 15 mg/kg/h intravenously. The patient was intubated in the ICU and whole bowel irrigation was performed. Due to technical problems with the venous blood sampling, a correct measurement of the serum iron concentration (s-Fe²⁺) was not at hand until 15 hours post ingestion and showed 131 μmol/l. At that point her condition deteriorated with circulatory instability, hepatic failure, coagulopathy and renal insufficiency. Despite full treatment including continuous renal replacement therapy she died after 4 days.