

Kongenit methæmoglobinæmi: en sjælden årsag til neonatal cyanose

Reservelæge Birgitte Smith, afdelingslæge Ole Axel Pryds,
laboratorieleder Ernst Christensen &
overlæge Allan Meldgaard Lund

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret,
Neonataklivnikken & Klinisk Genetisk Afdeling

Resume

Vi omtaler en nyfødt pige med reduceret nikotinamidadenindinukleotidafhængig methæmoglobinreduktase i erythrocytterne. I det første levedøgn fik pigen cyanose som følge af et methæmoglobin-niveau på 21%. Resultatet af en hypoksitest var karakteristisk med normal stigning i blodoxygenationen, hvorimod oxygen-saturationen for blev konstant på 92%. Over de næste måneder sænkedes methæmoglobinniveauet til 10%, og pigen klarede sig fint uden behandling.

Cyanose hos nyfødte er en diagnostisk og behandlingsmæssig udfordring. Tilstanden ses ved hjerte- og lungelidelser med hypoksæmi, hvor mængden af reduceret hæmoglobin i blodet overstiger 3 mM. Cyanose kan dog også ses ved methæmoglobinæmi med en tærskelværdi på omkring 1 mM [1]. Methæmoglobinæmi i nyfødthedsperioden er et sjældent fænomen, som kan skyldes toksiske påvirkninger eller defekter i hæmoglobinmetabolismen [2].

Sygehistorie

En matur pige, der var født af raske og ubeslægtede forældre ved en ukompliceret fødsel, fik i løbet af de første levedøgn tiltagende universel cyanose. Hendes almentilstand var upå-

virket, og der blev fundet normale forhold ved hjerteundersøgelse og røntgen af thorax og ingen tegn på infektion. Ved inhalation af ren ilt steg ilttensionen (P_aO_2) fra 11 kPa til > 30 kPa, mens ilt saturationen (S_aO_2) forblev stationær på omkring 92%. Paraklinisk blev der fundet hæmoglobinkoncentration på 12,5 mM, hæmatokrit på 0,59 og normal syre-base-status.

Pigen blev overflyttet til H:S Rigshospitalet, hvor der blev fundet normal ekkokardiografi. Videre udredning viste et indhold af methæmoglobin på 21% som følge af en nedsat koncentration af den nikotinamidadenindinukleotid (NADH)-afhængige methæmoglobinreduktase i erythrocytter (0,13 $\mu\text{mol/t/g}$ - normalområde: 1,8-3,1 $\mu\text{mol/t/g}$).

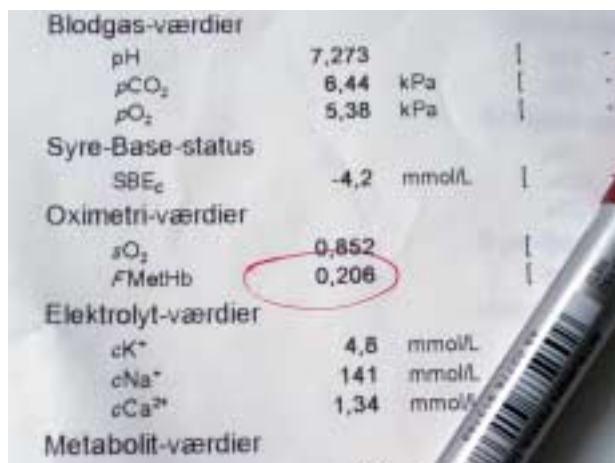
Methæmoglobinniveauet blev gradvist reduceret til 10% over de næste måneder. Denne værdi var stationær i de følgende år, hvor pigen udviklede sig normalt uden behov for behandling.

Diskussion

Hæmoglobin består af fire polypeptidkæder, som hver har en jernholdig hæmdel med et centralt placeret jernatom. Oxygen binder sig til jernatomerne under et elektronbytte, hvorved hæmoglobin oxideres til dets ferriform [3]. Når oxygen frigøres, reverteres elektronbyttet, og hæmoglobinet indtager den reducerede form. I enkelte tilfælde frigives oxygen med en ekstra elektron og efterlader hæmoglobinet i dets oxiderede form, som kaldes methæmoglobin og ikke kan transportere O_2 .

Alle personer danner methæmoglobin på grund af auto-oxidation, men normale erythrocytter indeholder reducerende enzymer, der sikrer, at methæmoglobinniveauet forbliver lavt (< 1%) [3]. Det kvantitativt vigtigste system er den NADH-afhængige methæmoglobinreduktase, som er årsag til 95% af erythrocyttens reducerende aktivitet [2-4]. De sidste 5% reduceres af den nikotinamidadenindinukleotidfosfat (NADPH)-afhængige methæmoglobinreduktase [4]. Metylenblåt kan indgå i dette enzyms reduktion af methæmoglobin med en deraf følgende øget reaktionshastighed, og metylenblåt anvendes terapeutisk ved defekt NADH-afhængig methæmoglobinreduktase [2-4].

Den her omtalte pige havde reduceret aktivitet af den NADH-afhængige methæmoglobinreduktase i erythrocytter - en lidelse, som nedarves autosomt recessivt. Homozygote børn vil have methæmoglobinniveauer på 10-50%, mens heterozygote børn har en næsten normal methæmoglobinkoncentration [3]. Hos de fleste børn er den NADH-afhængige methæmoglobinreduktase kun reduceret i erythrocytter (type 1). Vævsforskelle i transkriptionen af genet for den NADH-



Blodgas-værdier		
pH	7,273	
pCO ₂	6,44 kPa	
pO ₂	5,38 kPa	
Syre-Base-status		
SBE _c	-4,2 mmol/L	
Oximetri-værdier		
sO ₂	0,852	
fMetHb	0,206	
Elektrolyt-værdier		
cK ⁺	4,8 mmol/L	
cNa ⁺	141 mmol/L	
cCa ²⁺	1,34 mmol/L	
Metabolit-værdier		

Syre/base-status (ABL 500, Radiometer A/S, Denmark).

afhængige methæmoglobinreduktase kan imidlertid føre til reduceret aktivitet i flere væv, og dette er forbundet med svære og progressive neurologiske problemer (type 2). Ved type 1 udvikler børnene sig neurologisk og psykisk normalt.

Medfødt methæmoglobinæmi kan også opstå ved abnorm struktur af hæmoglobinet, hvor hæmoglobinnmolekylet er særlig udsat for oxidation eller kun vanskeligt reduceres fra methæmoglobinformen. Efter fødslen kan methæmoglobinæmi udløses via påvirkning af anilin, nitrat, nitrit, metanol og visse lægemidler.

Et methæmoglobinniveau på 10-50% tåles oftest godt, men medfører en konstant brunblå cyanose, forårsaget af methæmoglobinet brunlige farve. Cyanosen responderer ikke på oxygenbehandling. Måling af ilttension (P_aO_2) og ilt saturation (S_aO_2) vil være divergerende, idet ilttensionen er normal hos patienter med methæmoglobinæmi, mens ilt saturationen ofte vil være på 85-90%.

Den biokemiske udredning af methæmoglobinæmi består i analyse for strukturabnormt hæmoglobin og bestemmelse af aktiviteten af den NADH-afhængige methæmoglobinreduktase i erythrocytterne. I analysen skal der tages højde for, at enzymniveauet hos raske personer øges i de første levemåneder, hvilket formentlig forklarer faldet i methæmoglobinkoncentration hos den her omtalte pige [1, 3].

Summary

Birgitte Smith, Ole Axel Pryds, Ernst Christensen & Allan Meldgaard Lund:

Congenital methaemoglobinaemia: an infrequent cause of neonatal cyanosis

Ugeskr Læger 2008;170(33):2460

We present a case study of a newborn girl with a reduced erythrocytic nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)-dependent methaemoglobin reductase level. Within the first days of life she developed cyanosis due to a methaemoglobin level of 21%. The hyperoxia test was characteristic, with normal increases in blood oxygen tension, whereas the oxygen saturation remained constant at 92%. Over the next months the methaemoglobin level decreased to 10%, and the girl did well without treatment.

Korrespondance: *Birgitte Smith*, Højdevangs Allé 11, 1., DK-2300 København S.
E-mail: birgitte_smith@dadlnet.dk

Antaget: 10. februar 2006
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Da-Silva SS, Sajan IS, Underwood JP. Congenital methemoglobinemia: a rare cause of cyanosis in the newborn - a case report. *Pediatrics* 2003;112:158-61.
2. Hjelt K, Lund JT, Scherling B et al. Methaemoglobinaemia among neonates in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr* 1995;84:365-70.
3. Solheim L, Brun A-C, Greibrokk TS et al. Methemoglobinæmi – årsaker, diagnostikk og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000;120:1549-51.
4. Mansouri A. Methemoglobin reduktion under near physiological conditions. *Biochem Med Metab Biol* 1989;42:43-51.

5. Siggaard-Andersen O, Gøthgen IH, Wimberley PD et al. The oxygen status of the arterial blood revised: relevant oxygen parameters for monitoring the arterial oxygen availability. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;203:17-28.