

## Metahemoglobinemia congénita. Informe de un caso

Dr. Romeo Zárate-Aspiros \*, Dra. Ana Beatriz Rosas-Sumano \*\*, Dra. Alma Rosa Sánchez-Ramírez \*\*\*,  
Dra. Gloria Trujillo-Martínez \*\*\*\*

### RESUMEN

La metahemoglobinemia es una enfermedad en la que hay niveles elevados de metahemoglobina en la sangre. Puede ser congénita o adquirida. La forma congénita, poco frecuente, se debe a un defecto en la enzima metahemoglobina reductasa dependiente de la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en su forma reducida (NADPH); también es causada por hemoglobinopatías. La metahemoglobinemia congénita tipo 2, constituye el 10% de todos los casos y usualmente causa la muerte en los primeros años de vida. Su característica principal es el deterioro neurológico progresivo; se asocia con retraso mental, microcefalia, opistótonos, movimientos atetósicos e hipertonia generalizada.

Presentamos el caso de un recién nacido con cianosis desde el nacimiento, en quien al descartarse hipoxia perinatal, patología pulmonar, cardíaca y sepsis, se solicitaron niveles de metahemoglobina, que fueron de 29.6 %, por lo cual se diagnosticó metahemoglobinemia congénita. Se investigaron valores de metahemoglobina en el hermano de dos años de edad, quien tiene cianosis y retraso psicomotor desde el nacimiento y metahemoglobina de 30%. Se concluye que ambos tienen metahemoglobinemia hereditaria probablemente tipo 2, esto último por los trastornos neurológicos severos del hermano. El paciente y su hermano recibieron ácido ascórbico. La cianosis desapareció en el recién nacido.

**Palabras clave:** Metahemoglobinemia congénita, cianosis, metahemoglobina reductasa, deterioro neurológico, retraso mental.

### ABSTRACT

Methemoglobinemia is a condition in which there are high blood levels of methemoglobin. It may be congenital or acquired. The congenital form (which is rare) is the result of a defect in the methemoglobin reductase enzyme, dependent of the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced (NADPH); it is also caused by hemoglobinopathies. Congenital methemoglobinemia type 2 constitutes 10% of all cases and is usually fatal in early life. Its main feature is progressive neurological deterioration associated with mental retardation, microcephaly, opisthotonos, athetotic movements, and generalized hypertonia.

We report the case of a newborn with cyanosis from birth in whom perinatal hypoxia, pulmonary disease, heart failure and sepsis were ruled out, hence methemoglobin levels were requested, which led to the diagnosis of congenital methemoglobinemia based on a methemoglobin of 29.6%. Methemoglobin values were investigated in his 2 years old brother, who was cyanotic and showed progressive psychomotor retardation from birth; his methemoglobin was 30%. We concluded that both patients had type 2 hereditary methemoglobinemia in view of the severe neurological disorders of the older brother. Treatment with ascorbic acid was initiated in both siblings, resulting in the disappearance of cyanosis in the newborn.

**Key words:** Congenital methemoglobinemia, cyanosis, methemoglobin reductase, neurological disorder, mental retardation.

- \* Médico Pediatra. Jefe del Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital General de Oaxaca "Dr. Aurelio Valdivieso"  
\*\* Médico Pediatra. Centro de Investigación Médica y Biológica. Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca.  
\*\*\* Médico Pediatra adscrita al Servicio de Pediatría del Hospital General SSA Nopala, Oaxaca.  
\*\*\*\* Médico Pediatra, adscrita a la Clínica Hospital del ISSSTE de Tehuantepec, Oaxaca

Correspondencia: Dra. Ana Beatriz Rosas-Sumano. Centro de Investigación Médica y Biológica. Facultad de Medicina y Cirugía. Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Correo electrónico: arosumx@yahoo.com.mx

Recibido: marzo, 2012. Aceptado: septiembre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Zárate-Aspiros R, Rosas-Sumano AB, Sánchez-Ramírez AR, Trujillo-Martínez G. Metahemoglobinemia congénita. Informe de un caso. Acta Pediatr Méx 2013;34(1):39-42.

La cianosis en pediatría se ve con relativa frecuencia en los servicios de urgencias; ocurre en diversas enfermedades cardiopulmonares y sistémicas. Si se descartan estos padecimientos como causa de la cianosis deben sospecharse otras causas, entre ellas, la metahemoglobinemia.

Se han descrito menos de 100 casos de metahemoglobinemia congénita en la literatura.<sup>1-6</sup> En el Instituto Nacional de Pediatría de México, se hallaron seis pacientes con metahemoglobinemia, sólo uno de ellos tenía metahemoglobinemia congénita.<sup>7</sup>

Nuestro objetivo es presentar el caso de un recién nacido con cianosis desde el nacimiento, en quien se descartó hipoxia perinatal, patología pulmonar, cardíaca y sepsis; se diagnosticó metahemoglobinemia congénita, probablemente tipo 2.

## CASO CLÍNICO

Recién nacido masculino de dos días de vida. Ingresó al Servicio de Urgencias por presentar cianosis generalizada. Producto de la gesta 2 para: 1 cesárea:1. La madre cursó con amenaza de parto pretérmino, fue obtenido por cesárea realizada por taquicardia fetal e hipomotilidad, con circular de cordón. Apgar 6/ 9 y Capurro de 38 SDG, Peso: 2,930 g, Talla: 52 cm, PC: 35 cm. Sus padres no eran consanguíneos; madre de 27 años de edad, padre de 30 años. Un hermano de dos años y seis meses de edad, fue atendido en el IMSS de México DF por hipoxia perinatal. Se le hospitalizó y se descartó cardiopatía congénita. Posteriormente presentó retraso psicomotor severo, microcefalia; se diagnosticó parálisis cerebral, atribuido a hipoxia perinatal.

El paciente inicia su padecimiento con cianosis que apareció inmediatamente después del nacimiento. Se le trató con oxígeno por campana cefálica, hubo escasa mejoría de la cianosis, aun cuando la saturación de  $O_2$  fue 92% por oximetría de pulso. Exploración física: FC: 120 x min. FR 45 x min. Temperatura 37°C, hipotónico pero reactivo; adecuado estado de hidratación y buen trabajo respiratorio; leve cianosis de tegumentos y mucosas. (Figura 1) Cabeza y cara normales; pulmones bien ventilados, área cardíaca normal, abdomen normal, extremidades con buen llenado capilar; cianosis ungueal, pulsos presentes.

**Laboratorio.** BHC: leucocitos: 21.800, neutrófilos 71.8%, linfocitos 21.3%, Hb: 18.6 g/dL, Hto: 62.3%, TP y TPT normales, glucosa:48 mg/dL, creatinina: 0.4 mg/dL. Electrolitos séricos: Na: 147 mmol/L, K: 4.1 mmol/L, Ca: 8.1 mg/dL. Proteína C reactiva: negativa. VSG. 3 mm/min. Gasometría arterial PH: 7.38,  $PCO_2$ : 26 mmHg,  $PO_2$ : 152 mmHg,  $HCO_3$ : 18.6 mmol,  $SO_2$ : 99%.

Se descartó cardiopatía congénita; una radiografía de tórax no mostró patología pulmonar.

El tratamiento fue con oxígeno en campana cefálica, soluciones parenterales a requerimientos basales (70 mL/kg/día) con glucosa a 4 mg/kg/min, sin electrolitos. Su estado general era aceptable; toleraba la alimentación por vía oral; se descartó el diagnóstico de sepsis.

La cifra de metahemoglobina fue 29.6%. (valor de referencia: 0 a 2%), lo que permitió diagnosticar metahemoglobinemia congénita. Se inició tratamiento con ácido ascórbico 1 g/día, con lo que la cianosis mejoró



**Figura 1.** Recién nacido con metahemoglobinemia congénita. Desde el nacimiento presenta cianosis leve ungueal, de tegumentos y de mucosas.

notablemente. No se pudo realizar control posterior de metahemoglobinemia.

Por el antecedente de un hermano con diagnóstico de parálisis cerebral infantil debida a hipoxia neonatal y por el carácter hereditario del padecimiento, se le solicitó metahemoglobina a ese niño. El resultado fue 30 %. Se concluyó que se trataba de una metahemoglobinemia hereditaria; en vista de las manifestaciones neurológicas severas, se consideró que era una metahemoglobinemia tipo 2.

El paciente egresó con tratamiento de ácido ascórbico (200 mg diarios) igual que su hermano. No regresó a control hasta dos años después, cuando ya tenía acentuado deterioro neurológico, semejante al del hermano.

## ANÁLISIS

La cianosis se ve con relativa frecuencia en los servicios pediátricos de urgencias. Puede deberse a hipoxia neonatal, a una cardiopatía congénita, a un problema pulmonar o a sepsis. Sin embargo, se debe pensar en metahemoglobinemia congénita o adquirida cuando los estudios de gabinete y de laboratorio descarten dichas patologías. Asimismo, cuando la oximetría de pulso y la gasometría, a pesar de la cianosis, muestran buena saturación de oxígeno y adecuada  $PaO_2$ .

La metahemoglobinemia se caracteriza por niveles elevados de metahemoglobina en la sangre. La metahemo-

globina se produce por la oxidación del hierro ferroso que se vuelve hierro férrico; constituye el 1% de la hemoglobina total y no puede transportar oxígeno. Además debido a las interacciones alostéricas dentro de la molécula de hemoglobina, hay una mayor afinidad por el oxígeno en los sitios de unión restantes, lo que causa un desplazamiento a la izquierda en la curva de disociación de oxígeno. Ambos fenómenos contribuyen a una reducción del suministro de oxígeno a los tejidos, que causa hipoxemia y acidosis láctica.<sup>8</sup>

La metahemoglobinemia puede ser congénita o adquirida.<sup>9</sup> La forma congénita, poco frecuente, puede ser causada por un defecto en la enzima metahemoglobina reductasa (citocromo b5 reductasa) dependiente de NADPH, el cual se hereda de forma autosómica recesiva<sup>10</sup> o puede ser secundaria a hemoglobinopatías (metahemoglobinopatías): Hemoglobina M, hemoglobina de Saint-Louis y hemoglobina inestable. Estas últimas son las menos frecuentes, se heredan de forma autosómica dominante, los individuos afectados tienen cianosis desde el nacimiento, por lo general es leve; sin embargo, no existe tratamiento específico para ellas.<sup>11</sup>

La forma adquirida o tóxica se produce cuando los hematíes son expuestos a sustancias químicas oxidantes que aumentan la producción de metahemoglobina, superando los mecanismos reductores de protección que actúan normalmente.<sup>12</sup>

Es característico de esta patología que la saturación de oxígeno y la PaO<sub>2</sub> sean normales en la oximetría de pulso y en la gasometría arterial. Por esta razón debe realizarse una co-oximetría de pulso, que permite detectar carboxihemoglobina.<sup>8</sup>

En 1845 Francois, describió un paciente con cianosis congénita sin problemas cardíacos ni pulmonares.<sup>13</sup> En 1940 Gibson y cols. observaron en estos casos de cianosis congénita, reducción de la capacidad de los eritrocitos para reducir la metahemoglobina,<sup>14,15</sup> y en 1959 Scott y Griffith<sup>16</sup> identificaron la enzima que reduce la metahemoglobina en los eritrocitos, que se conoce como NADH-cytochrome b5 reductase (cytb5r). Esta enzima existe en forma soluble y unida a membrana. La forma soluble participa en la reducción de la metahemoglobina en los eritrocitos y la enzima microsomal unida a membranas participa en la desaturación de ácidos grasos y el metabolismo de las drogas.<sup>10</sup> Todas las isoformas humanas de cytb5r son producidas por un solo locus genético, DIA1, llamado

CYB5R3, localizado en el cromosoma 22 (22q13ter).<sup>17</sup> La deficiencia de esta enzima es la causa de la metahemoglobinemia congénita.

## CLASIFICACIÓN

En 1986, Jaffe propuso una clasificación clínica-bioquímica basada en diferencias importantes en la fisiopatología de la enfermedad<sup>18</sup>: **Tipo 1**: Es la más común y menos grave. Consiste en la deficiencia de citocromo b5 reductasa limitada a los eritrocitos.<sup>19,20</sup> **Tipo 2**: La metahemoglobinemia es más grave y se debe a una acentuada deficiencia enzimática de cytb5r, tanto de sus isoformas solubles como las unidas a membrana, que afecta a una multitud de tejidos, especialmente el SNC.<sup>20-22</sup> **Tipo 3**: Se ha demostrado que es igual al tipo 1.<sup>23</sup> **Tipo 4**: En este no existe deficiencia de la citocromo b5 reductasa, sino deficiencia de citocromo b5; sólo hay un caso descrito.<sup>24</sup>

Existen más de 40 mutaciones identificadas en el gen cytb5r de pacientes con metahemoglobinemia congénita tipos 1 y 2. Las mutaciones causantes de inestabilidad de la forma soluble enzimática e incremento de los niveles de metahemoglobinemia en los eritrocitos, se ven en el tipo 1; las mutaciones que inactivan tanto la isoforma soluble como la unida a membrana de la cytb5r, ocurren en los casos con metahemoglobinemia tipo 2.<sup>10</sup>

En la metahemoglobinemia tipo 1 la cianosis es más visible. Los pacientes están "más azules" que enfermos<sup>19</sup> y sus síntomas aparecen cuando sus niveles de metahemoglobina exceden 25% de la hemoglobina total. Los síntomas más frecuentes son benignos: cefalea, fatiga y en raras ocasiones, disnea.

La metahemoglobinemia congénita tipo 2, constituye el 10% de todos los casos y suele ser fatal en los primeros años de la vida. Se caracteriza sobre todo por deterioro neurológico progresivo; se acompaña de retraso mental, microcefalia, opistótonos, movimientos atetósicos e hipertonia generalizada.<sup>10,20</sup> La cianosis puede ser tratada con 200 a 500 mg diarios de ácido ascórbico, el cual reduce directamente la metahemoglobinemia. Sin embargo, hay que tener en cuenta las complicaciones a largo plazo que causa este medicamento, principalmente hipercalcemia. Se debe evitar el uso de medicamentos oxidantes: nitritos, nitrofurantoína, sulfas, rifampicina, anestésicos etc.,<sup>7</sup> así como alimentos que contienen nitritos: zanahoria, espinacas, betabel etc. que pudieran agravar la metahemo-

globinemia.<sup>11</sup> No existe terapia efectiva para el deterioro neurológico progresivo.

En nuestro paciente se solicitaron niveles de metahemoglobina que fueron elevados. Se estudió al hermano del paciente debido al retraso psicomotriz y a la cianosis que presentó desde el nacimiento, se hallaron valores de metahemoglobina de 30%, lo que permitió concluir que ambos niños tenían metahemoglobinemia hereditaria tipo 2 por los trastornos neurológicos severos. En ambos se inicia tratamiento con ácido ascórbico; con ello se logró que desapareciera la cianosis en el recién nacido. El control posterior no se realizó por la falta de asistencia a las citas subsecuentes. El examen del paciente en estudio dos años después, reveló que había un severo daño neurológico, a pesar de que los padres continuaron dándole ácido ascórbico a la misma dosis. Esto confirma que a pesar del tratamiento con ácido ascórbico, el daño neurológico es progresivo.

## REFERENCIAS

- Prevalence of rare diseases : Bibliographic data, Informes periódicos de Orphanet, serie Enfermedades Raras. Mayo 2011, Número 1: lista por orden alfabético de enfermedades. [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia\\_de\\_las\\_enfermedades\\_raras\\_por\\_orden\\_al\\_fabetico.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_al_fabetico.pdf)
- Toelle SP, Boltshauser E, Mössner E, Zurbruggen K, Eber S. Severe neurological impairment in hereditary methemoglobinemia type 2. *Eur J Pediatr* 2004;163(4-5):207-9.
- Kedar PS, Colah RB, Ghosh K, Mohanty D. Congenital methemoglobinemia due to NADH-methemoglobin reductase deficiency in three Indian families. *Haematologia (Budap)* 2002;32(4):543-9.
- Yüksel D, Senbil N, Yilmaz D, Yarali N, Güner YK. A rare cause of mental motor retardation: recessive congenital methemoglobinemia type II. *Turk J Pediatr* 2009;51(2):187-9.
- Schwartz L, Franck P, Debrulle C, Olivier JL, Vigneron C. Congenital methemoglobinaemia: a rare case of cyanosis in the newborn. *Ann Biol Clin (Paris)* 2005;63(3):314-6.
- Smith B, Pryds OA, Christensen E, Lund AM. Congenital methemoglobinaemia: an infrequent cause of neonatal cyanosis. *Ugeskr Laeger* 2008;170(33):2460-1.
- De Rubens-Figueroa J, Jiménez-González M, Francisco-Revilla E. Cianosis como manifestación de metahemoglobinemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46(4):439-44.
- Da-Silva SS, Sajan IS, Underwood JP III. Congenital methemoglobinemia: a rare cause of cyanosis in the newborn—a case report. *Pediatrics* 2003;112:e158–61.
- Nelson, Kliegman, Behrman. *Metahemoglobinemia Hereditaria*. Tratado de Pediatría Volumen II. 18ª ed. España: Elsevier Saunders; 2009. p. 2032-3.
- Ewencyk C, Leroux A, Roubergue A, Laugel V, Afenjar A, Saudubray JM, et al . Recessive hereditary methemoglobinaemia, type II: delineation of the clinical spectrum. *Brain* 2008;131:760-71.
- Salinas JA, Corral H, Guibelalde M, De Carlos JC, Hernández I. Metahemoglobinemia. Causa de cianosis en el niño. *Acta Pediatr Esp* 2010;68(3):143-5.
- Di Maio AM, Singh J. El lactante cianótico en la sala de urgencias. *Medicina Pediátrica de urgencias. Clínicas pediátricas de Norteamérica Vol.5. 1ª ed español. Interamericana; 1992. p. 1095-111.*
- Francois. Cas de cyanose congeniale sans cause apparente. *Bull Acad Roy Med Belg* 1845;4:698.
- Gibson QH. The reduction of methemoglobin by ascorbic acid. *Biochem J* 1943;37:615-8.
- Gibson QH. The reduction of methemoglobin in red blood cells and studies on the cause of idiopathic methemoglobinemia. *Biochem J* 1948;42:13-23.
- Scott EM, Griffith IV. The enzyme defect of hereditary methemoglobinemia: diaphorase. *Biochim Biophys Acta* 1959;34:584–6.
- Fisher RA, Povey S, Bobrow M, Solomon E, Boyd Y, Carritt B. Assignment of the DIA1 locus to chromosome 22. *Ann Hum Genet* 1977; 41: 151–5.
- Jaffe ER. Enzymopenic hereditary methemoglobinemia: a clinical/biochemical classification. *Blood Cells* 1986;12:81–90.
- Jaffe ER, Hultquist DE. Cytochrome b5 reductase deficiency and enzymopenic hereditary methemoglobinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1995. p. 2267–80.
- Worster-Drought C, White JC, Sargent F. Familial idiopathic methemoglobinemia associated with mental deficiency and neurologic abnormalities. *Br Med J* 1953;2:114–8.
- Leroux A, Junien C, Kaplan J. Generalized deficiency of cytochrome b5 reductase in congenital methemoglobinemia with mental retardation. *Nature* 1975;258:619–20.
- Hirono H. Lipids of myelin, white matter and gray matter in a case of generalized deficiency of cytochrome b5 reductase in congenital methemoglobinemia with mental retardation. *Lipids* 1980;15:272–5.
- Nagai T, Shirabe K, Yubisui T. Analysis of mutant NADH cytochrome b5 reductase: apparent type III can be explained as type I with an unstable reductase. *Blood* 1993;81:808–14.
- Hegesh E, Hegesh J, Kaftory A. Congenital methemoglobinemia with a deficiency of cytochrome b5. *N Engl J Med* 1986;314:757–61.