

Metahemoglobinemia recesiva congénita. A propósito de un caso

Congenital recessive methemoglobinemia. Case report

Eandi Eberle S, Chaves A, Pepe C, Dieuzeide MP, Fernández D, Novello F, Ávalos Gómez V.

Servicio de Hematología - Oncología, Hospital de Pediatría "Profesor Doctor Juan Pedro Garrahan", Buenos Aires.

seandi@garrahan.gov.ar
vavalos@garrahan.gov.ar

Fecha recepción: 29/3/2022
Fecha aprobación: 29/3/2022



PEDATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 2: xx-xx
Mayo - Agosto 2022

Palabras claves: metahemoglobinemia, cianosis, NADH citocromo b5 reductasa.

Keywords: methemoglobinemia, cyanosis, NADH cytochrome b5 reductase.

Resumen

La metahemoglobinemia es una condición caracterizada por la presencia de altas concentraciones de metahemoglobina en sangre, la cual es incapaz de liberar oxígeno a los tejidos. Es una entidad poco frecuente, con baja sospecha diagnóstica, y puede ser adquirida o hereditaria. Dentro de las formas hereditarias, se encuentran la hemoglobina M y la metahemoglobinemia recesiva congénita. Ésta última causada por el déficit de la enzima NADH citocromo b5 reductasa (B5R), como consecuencia de alteraciones bialélicas en el gen *CYB5R3*.

Reportamos las características clínicas, hematológicas y moleculares de una recién nacida con diagnóstico de deficiencia de B5R. La niña presentó cianosis en las primeras horas de vida, con niveles elevados de metahemoglobina. Luego de descartar las causas pulmonares, cardíacas, infecciosas y adquiridas se arribó al diagnóstico por la secuenciación del gen *CYB5R3*. Resaltamos la importancia de reconocer la causa de la metahemoglobinemia para dar un tratamiento y consejo genético adecuados.

Abstract

Methemoglobinemia is a condition characterized by the presence of high concentrations of methemoglobin in blood, which is unable to release oxygen to the tissues. It is a rare entity, with low diagnostic suspicion, and can be acquired or hereditary. Among the hereditary forms, there are hemoglobin M and congenital recessive methemoglobinemia. The latter is caused by a deficiency of the enzyme NADH cytochrome b5 reductase (B5R), as a consequence of biallelic alterations in the *CYB5R3* gene. We report the clinical, hematologic and molecular characteristics of a newborn with a diagnosis of B5R deficiency. The infant presented with cyanosis in the first hours of life and elevated methemoglobin levels. After ruling out pulmonary, cardiac, infectious and other acquired causes, the diagnosis was reached by *CYB5R3* gene sequencing. We emphasize the importance of recognizing the cause of methemoglobinemia in order to provide adequate treatment and genetic counseling.

Introducción

La metahemoglobina (metaHb) se produce como consecuencia de la oxidación del hierro divalente del anillo de la protoporfirina del grupo prostético del hemo a hierro férrico. La metaHb tiene una menor capacidad de entregar oxígeno a los tejidos, lo que provoca hipoxia tisular. La presencia del hierro en estado férrico da como resultado cambios alostéricos que determinan la unión del oxígeno a la hemoglobina de manera irreversible. Ocurre un desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda, con la consiguiente menor entrega de oxígeno a los tejidos e hipoxia tisular⁽¹⁾. Los niveles de metaHb en sangre están determinados por el balance entre su producción, auto-oxidación y su reducción enzimática. En condiciones normales, la concentración de metaHb no supera el 1% y su aumento puede ser secundario a causas adquiridas o hereditarias⁽²⁾. Dentro de las formas hereditarias, se encuentra la hemoglobina M y la metahemoglobinemia recesiva congénita (MRC). La presencia de hemoglobina M es consecuencia de alteraciones moleculares en alguno de los genes que codifican para las cadenas de alfa, beta o gama globina⁽³⁾. La MRC es causada más frecuentemente por el déficit de la enzima NADH citocromo b5 reductasa 3 (B5R) y, raramente, por alteraciones en la proteína microsomal citocromo b5 tipo A^(4,5).

Se reconocen dos formas clínicas principales de MRC: tipo I: presenta cianosis desde el nacimiento sin otras manifestaciones clínicas asociadas, y tipo II: presenta cianosis desde el nacimiento, deterioro neurológico progresivo y una expectativa de vida disminuida. Ambos tipos de MRC son consecuencia de alteraciones moleculares bialélicas en el gen *CYB5R3*. Este gen codifica para la enzima metahemoglobina reductasa dependiente de NADH, encargada de reducir la metahemoglobina a hemoglobina. La MRC tipo I es un desorden raro con frecuencias de hasta 1: 1000 en algunas poblaciones aisladas con mutaciones fundadoras⁽⁶⁾.

El objetivo de este trabajo es presentar las características clínicas y el abordaje diagnóstico de una paciente con MRC tipo I que se presentó en el Servicio de Hematología - Oncología del Hospital de Pediatría Dr. J. P. Garrahan.

Caso clínico

Niña de un mes y medio de vida, de ascendencia

criolla-española, derivada para estudio de su metahemoglobinemia. Primera hija de un matrimonio no consanguíneo, nacida a término por cesárea, luego de un embarazo normal. Presentó cianosis antes de las primeras 24 horas de vida, motivo por el cual ingresó a la neonatología con indicación de oxigenoterapia. Se le realizó evaluación cardiológica y pulmonar, no presentó aumento de saturación con el aporte de oxígeno. Se realizaron: Rx de tórax, ecografía abdominal, cerebral y ecocardiograma con resultados normales. Se descartó exposición exógena a sustancias oxidantes durante el interrogatorio. Ante la persistencia de la cianosis se sospechó metahemoglobinemia y se solicitó su determinación, obteniéndose una metaHb de 27,2%. Se le indicó tratamiento con ácido ascórbico endovenoso por 7 días. Con una metaHb de 4,7% se suspendió el tratamiento y se asumió un cuadro de cianosis transitoria. Cuatro días después la niña volvió a presentar cianosis, con una metaHb de 11,8%, motivo por el cual reinició el tratamiento con ácido ascórbico, primero endovenoso y luego oral. Al mes y medio de vida fue derivada a esta institución para el estudio de las causas de la metahemoglobinemia.

El laboratorio inicial reveló la presencia de una anemia ligera con índices hematimétricos y frotis de sangre periférica normal. La electroforesis capilar de hemoglobina a pH alcalino no evidenció bandas anómalas y la cuantificación de las hemoglobinas fue normal de acuerdo a la edad. La prueba de Brewer, la curva de fragilidad osmótica y los marcadores de hemólisis fueron normales. La concentración porcentual de metaHb fue de 12,1%. El estudio convencional de patología eritrocitaria de ambos padres fue normal, como así también los niveles de metahemoglobina.

Ante estos hallazgos, habiendo descartado las causas adquiridas, pulmonares y cardíacas de metahemoglobinemia, como así también enfermedad por hemoglobina M (herencia dominante) se planteó el diagnóstico de MRC. Se procedió a realizar el estudio molecular del gen más frecuentemente alterado: *CYB5R3*, hallándose dos variantes bialélicas reportadas previamente⁽⁶⁾. Ambas variantes son de tipo *missense*, NM_000398.7: c.[181C>T]; [637G>A]. La variante c.181C>T afecta un residuo de arginina en posición 61 que es reemplazado por una cisteína, y el cambio c.637G>A altera la posición 213 donde se reemplaza un ácido glutámico por una lisina.

Para determinar la patogenicidad de las variantes se siguieron las recomendaciones de la guía ACMG (*American College of Medical Genetics*)⁽⁷⁾, a partir de la cual ambas alteraciones fueron clasificadas como probablemente patógenas, lo que permitió la confirmación de la sospecha diagnóstica. La tabla 1 muestra los resultados de laboratorio.

Discusión

La metahemoglobinemia puede resultar de procesos adquiridos o hereditarios. Las formas adquiridas son las más comunes, principalmente debido a la exposición a sustancias que causan la oxidación de la hemoglobina directa o indirectamente. Las formas hereditarias se deben más frecuentemente a variantes bialélicas en el gen *CYB5R3* o variantes dominantes en los genes de globina (hemoglobina M). El diagnóstico diferencial debe incluir una historia clínica y familiar detallada, la evaluación de consanguinidad y el análisis de exposición a drogas o toxinas. En las formas adquiridas, la cianosis generalmente es de origen reciente y transitoria mientras que en las causas hereditarias se presenta desde el nacimiento y persiste a lo largo de toda la vida. Siempre, en primera instancia, debe descartarse la presencia de alteraciones pulmonares y cardíacas como posibles causas de cianosis.

La MRC es un desorden raro que se caracteriza por presentar cianosis desde el nacimiento. Hay dos formas clínicas más frecuentes de MRC, tipo I y tipo II, ambas causadas por el déficit de la enzima B5R. La enzima B5R existe en dos isoformas. La forma soluble, presente en los eritrocitos, está involucrada en el sistema de transporte de electrones que reduce la metaHb a hemoglobina. La forma unida a membrana del retículo endoplásmico está presente en todos los tejidos excepto en los eritrocitos y participa en una variedad de reacciones metabólicas tales como la desaturación y elongación de ácidos grasos, biosíntesis de colesterol y metabolismo de drogas dependientes de las enzimas citocromo P450⁽⁶⁾. Ambas formas son producidas por un solo locus genético (*CYB5R3*) localizado en el cromosoma 22 (22q13.2). A diferencia de la forma que se une a membrana, la forma soluble carece del dominio de unión a membrana compuesto por 25 aminoácidos. Existen más de 80 variantes identificadas en el gen *CYB5R3* y la

correlación geno-fenotípica de esta enfermedad ya ha sido descrita⁽⁸⁾.

En la MRC tipo I prevalecen las variantes que causan inestabilidad de la forma soluble e incrementan los niveles de metaHb en los eritrocitos. Las variantes que inactivan tanto la isoforma soluble como la unida a membrana se observan en los casos de MRC tipo II.

La MRC tipo I es benigna. La cianosis suele ser bien tolerada y sólo causa complicaciones leves como cefalea, fatiga y dificultad respiratoria al realizar actividad física. En contraste, la MRC tipo II es más severa con disfunción neurológica progresiva y con una expectativa de vida de dos años⁽⁹⁾.

Los pacientes con MRC tipo I exhiben niveles de metahemoglobina de alrededor del 20 al 30%. La cianosis predomina en labios, nariz, cuello, mucosa bucal y no mejora con el aporte de oxígeno. Se han descrito casos de pacientes con cefalea, taquicardia y disnea leve, atribuidos a una reducción de la oxigenación en la sangre y posiblemente a una eritrocitosis leve asociada⁽¹⁰⁾.

Existe una correlación directa entre los niveles de metaHb y los síntomas, lo que determinará el tratamiento, que consiste en el aporte de un agente reductor como el azul de metileno o el ácido ascórbico. El aporte de oxígeno suplementario de alto flujo es efectivo para elevar los niveles de oxígeno en plasma⁽¹¹⁾.

Presentamos el caso de una recién nacida con cianosis, sin historia familiar, a quien se le descartan causas adquiridas, patología pulmonar y cardíaca. El hallazgo de una metahemoglobina aumentada permite plantear el diagnóstico de metahemoglobinemia hereditaria. El estudio de patología eritrocitaria normal así como la cuantificación normal de metaHb en los padres descartan la presencia de una hemoglobina M. Se plantea el diagnóstico de MRC que fue avalado por el hallazgo de dos variantes en el gen *CYB5R3*.

Concluimos que la cianosis suele hallarse en pediatría asociada a enfermedades cardiopulmonares y adquiridas. Descartando estas causas deben sospecharse formas hereditarias como la MRC. La confirmación de la sospecha diagnóstica es molecular, permitiendo el consejo genético familiar y una terapéutica adecuada.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés

Bibliografía

1. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med.* 1999;34:646-656.
2. Jaffe ER. Methemoglobin pathophysiology. *Prog Clin Biol Res.* 1981; 51:133-151.
3. Steinberg MH, Nagel RL. Unstable Hemoglobins, Hemoglobins with Altered Oxygen Affinity, Hemoglobin M, and Other Variants of Clinical and Biological Interest. *Disorders of Hemoglobin. Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management.* Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ 2009, p589-606. Cambridge University Press, London.
4. Agarwal N, Nagel RL, Prchal JT. Dyshemoglobinemias. *Disorders of Hemoglobin. Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management.* Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, 2009, p 607-622. Cambridge University Press, London.
5. Leung MT, Cheung HN, Iu YP, Choi CH, Tiu SC, Shek CC. Isolated 17,20-Lyase Deficiency in a CYB5A Mutated Female with Normal Sexual Development and Fertility. *J Endoc Soc.* 2020; 4:1-8.
6. Gupta V, Kulkarni A, Waranag P, Devendra R, Chid-darwar A, Kedar P. Mutation update: Variants of CYB5R3 gene in recessive congenital methemoglobinemia. *Hum Mutat.* 2020; 41:737-7487.
7. Richards S, Aziz N, Bale S y col. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetic Med.* 2015;17:405-423.
8. Iolascon A, Bianchi P, Andolfo I y col. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. *Am J Hematol.* 2021;96:1666-1678.
9. Percy MJ, Lappin TR. Recessive congenital methemoglobinemia: cytochrome b5 reductase deficiency. *Brit J Haematol.* 2008;141:298-308.
10. Manal Nicolas-Jilwan. Recessive congenital methemoglobinemia type II: Hypoplastic basal ganglia in two siblings with a novel mutation of the cytochrome b5 reductase gene. *Neuroradiol J.* 2019;32:143-147.
11. Cooper MS, Randall M, Rowell M, Charlton, Charlton M, Greenway A, Barnes C. Congenital methemoglobinemia type II-clinical improvement with short-term methylene blue treatment. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63: 558-560.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.