

CIANOSE CENTRAL NEONATAL: NEM SEMPRE CARDÍACA, NEM SEMPRE PULMONAR

NEONATAL CYANOSIS: NOT ALWAYS CARDIAC, NOT ALWAYS PULMONARY

Ana Isabel Spinola¹, Raquel Guilherme¹, Celeste Bento¹, Luís Relvas¹, Ana Catarina Oliveira¹, José Farela Neves², Maria Letícia Ribeiro¹

1. Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

2. Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

Acta Paediatr Port 2014;45:227-230

ABSTRACT

Congenital cyanosis is frequently associated with diseases that diminish either the oxygenation state of haemoglobin or its ability to release oxygen. We report three cases of neonatal cyanosis with normal cardiac and respiratory function and low pulse oximetry readings which did not improve with oxygen therapy. All had normal cytochrome b5 reductase values and high methaemoglobin levels that gradually improved, along with improvement in cyanosis. These clinical and laboratory findings suggested a haemoglobin F-M variant, resulting from a change in a γ -globin chain. Molecular studies identified the variant haemoglobin F-M-Viseu, previously described by the authors. An M haemoglobin variant should be considered in newborns with cyanosis and normal cardiac and respiratory function.

Keywords: Neonatal cyanosis; Methaemoglobinemia; M haemoglobin.

RESUMO

A cianose congénita está frequentemente associada a patologias que diminuem a oxigenação da hemoglobina (Hb) ou a sua capacidade para libertar o oxigénio. São descritos três casos de cianose neonatal, sem patologia cardiopulmonar concomitante, que apresentavam baixa saturação tecidual de oxigénio com fraca resposta à oxigenoterapia. Analiticamente, apresentavam doseamentos de citocromo b5 reductase normais e níveis elevados de metahemoglobina. A redução progressiva dos níveis de metahemoglobina associada a diminuição da cianose é sugestiva da presença de uma variante M de Hb F resultante de uma alteração nas cadeias globínicas γ (gama). Os estudos moleculares revelaram a presença da variante Hb F-M-Viseu, anteriormente descrita pelos autores. A presença de uma variante M da Hb deve ser considerada em recém-nascidos com cianose sem patologia cardiopulmonar.

Palavras-chave: Cianose neonatal; Metahemoglobine-mia; Hemoglobina M.

INTRODUÇÃO

A cianose congénita está frequentemente associada a patologias que diminuem o estado de oxigenação da hemoglobina (Hb) ou a sua capacidade para libertar o oxigénio (O_2), nomeadamente malformações congénitas cardíacas ou pulmonares, variantes de Hb com baixa afinidade para o O_2 e metahemoglobinemia¹.

A metahemoglobinemia é devida à presença em circula-

ção de quantidades aumentadas de uma forma oxidada da Hb, a metahemoglobina (MetaHb), resultante da oxidação do ferro do grupo heme que na forma férrica (Fe^{3+}) não consegue ligar o O_2 . Os níveis fisiológicos de MetaHb são mantidos abaixo de 1% por ação de agentes redutores, como a NADH metahemoglobina reductase (NADH-MR) constituída por duas enzimas: citocromo b5 e citocromo b5-reductase (cb5r).

Pela sua incapacidade de ligar o O_2 , a MetaHb está associada a cianose que não responde à oxigenoterapia. A metahemoglobinemia ocorre, mais frequentemente, após exposição a drogas oxidantes, mas pode estar associada a alterações congénitas, como a deficiência enzimática da NADH cb5r ou variantes M da Hb. O modo de transmissão da metahemoglobinemia congénita pode ser autossómico recessivo, se resultar de um défice enzimático², ou autossómico dominante, se associado a uma variante M da Hb.

As Hb M resultam de alterações pontuais nas cadeias globínicas alfa, beta ou gama que alteram a estrutura da bolsa hémica^{2,3}, diminuindo a capacidade da Hb para reduzir eficazmente o Fe^{3+} para a forma divalente (Fe^{2+}), o que leva à formação da MetaHb. Dependendo do tipo de cadeia globínica afetada, as variantes de Hb podem causar sintomatologia desde o nascimento (variantes alfa ou gama) ou após os primeiros meses de vida (variantes beta).

CASOS CLÍNICOS

Caso Clínico 1

Recém-nascido (RN) de termo, do sexo masculino, com

índice de Apgar (IA) ao primeiro minuto de 9 e ao quinto minuto de 10, transferido para um hospital pediátrico e admitido na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) por cianose central neonatal e taquipneia.

Primeiro filho de casal não consanguíneo. Gravidez sem intercorrências, parto distócico por cesariana às 37 semanas e seis dias devido a insuficiência placentar. No hospital da área de residência foi detetada, aos 40 minutos de vida, cianose central e taquipneia, sem sinais de dificuldade respiratória ou outros sinais e sintomas acompanhantes. Estava hemodinamicamente estável, com saturação periférica de oxigénio (SatO₂) de 77% e pressão arterial de O₂ (PaO₂) de 86 mmHg. Iniciou oxigenoterapia com cânula nasal, FiO₂ a 24%, sem qualquer resposta a nível da SatO₂ mas passando a PaO₂ para 289 mmHg.

Nas horas seguintes manteve cianose central, taquipneia sem sinais de esforço respiratório e discreta melhoria da SatO₂ (88%) mesmo após FiO₂ suplementar. A radiografia de tórax não mostrou qualquer alteração.

Enviado para o hospital central, na admissão na UCI estava clínica e hemodinamicamente estável. Iniciou ventilação mecânica com pressão positiva, com FiO₂ a 28%, sem resposta. Exame objetivo sem alterações, exceto a cianose; avaliação cardiopulmonar normal, proteína C reativa (PCR) e hemoculturas negativas. Durante os cinco dias de internamento manteve SatO₂ entre os 80-85%, sem sinais de insuficiência respiratória ou outro qualquer sintoma.

A avaliação laboratorial não revelou qualquer alteração relevante, com exceção de níveis elevados de MetaHb (Tabela 1).

Ao sexto dia, após discreta melhoria da cianose central, com SatO₂ de 88-90%, teve alta para o hospital de origem. Na história familiar há informação de que o pai terá sido um recém-nascido prematuro, com necessidade transfusional e internamento prolongado cuja etiologia desconhece, sem menção de cianose neonatal. Atualmente é um adulto saudável, com parâmetros hematológicos normais.

Caso Clínico 2

RN de termo, do sexo feminino, com IA ao primeiro minuto de 9 e ao quinto minuto de 10. Admitido na UCI por cianose central neonatal.

Terceira gravidez, vigiada a partir do segundo trimestre, com serologias negativas e ecografias descritas como normais. Parto distócico por cesariana às 38 semanas por incompatibilidade pélvico-fetal.

Ao primeiro dia de vida apresentou hiperbilirrubinemia, pelo que fez fototerapia dois dias. Ao quarto dia de vida foi notada cianose central, sem dificuldade respiratória. No exame objetivo apresentava boa vitalidade e bom estado geral. A SatO₂ era de 84-90%, embora com PaO₂ de 80 mmHg, com fraca resposta da SatO₂ à oxigenoterapia, mas passando a PaO₂ para 146 mmHg. A avaliação cardiopulmonar era normal, PCR e hemoculturas negativas, parâmetros hematológicos normais e MetaHb elevada (Tabela 1). Ao quarto dia de internamento foi

Tabela 1. Parâmetros laboratoriais dos três casos clínicos descritos.

	Caso 1			Caso 2			Caso 3		
	MetaHb (%) Dt(Ctl)	Hb (g/dL)*	HbF (%)†	MetaHb (%) Dt(Ctl)	Hb (g/dL)	HbF (%)	MetaHb (%) Dt(Ctl)‡	Hb (g/dL)	HbF (%)
D3	16(1)	18,6	-	-	22	-	9(0,3)	19,6	76,3
D4	-	17,6	75,5	12,9(1)	-	-	-	18,9	-
D6	21(5)	-	-	-	19,9	60,3	9(1)	-	-
D7	-	-	-	12(0)	-	-	10(0)	-	67
M1	14(1)	10,3	-	16(?)	13,3	53,4	12(0)	11,7	48,3
M2	6(1)	8,8	-	-	11,3	-	2,5(0,2)	9,7	19,8
M3	6(1)	10,8	17,7	5(1)	-	-	-	-	-
M5	1(0)	11	-	-	-	-	-	-	-
M6	1(0)	-	-	-	-	-	0,4(0,2)	12,9	1,9
M7	-	-	-	1(0)	12,4	-	-	-	-

Ctl, controlo; D, dia; Dt, doente; Hb, hemoglobina; HbF, hemoglobina fetal; M, mês; MetaHb, metahemoglobina.

* Valores de referência: 13,4-19,9 g/dL no primeiro mês de vida; 10,7-17,1 g/dL no segundo mês; 9,0-14,1 g/dL no terceiro mês; 9,5-14,1 g/dL do quarto ao sexto mês; 11,3-14,1g/dL do sexto mês de vida ao primeiro ano de idade.

† Valores de referência: 60-80% ao nascimento; <10% após o primeiro mês de vida; <4% após o sexto mês.

‡ Valor de referência: 0-1% (independente da idade).

transferida para o hospital da área de residência. Estava hemodinamicamente estável, mantendo cianose central e SatO₂ entre os 87-92% a ar ambiente.

História familiar de pais não consanguíneos. O pai referia história de intercorrência neonatal grave de resolução espontânea. Primo paterno em segundo grau com cianose central neonatal, descrito no caso 1.

Caso Clínico 3

RN de termo, do sexo feminino, com IA ao primeiro minuto de 9 e ao quinto minuto de 10. Admitido na UCI por cianose central neonatal refratária à oxigenoterapia.

Primeira filha de casal não consanguíneo, gravidez sem intercorrências, parto eutócico cefálico às 38 semanas.

Às 12 horas de vida foi notada cianose central e discreta polipneia sem sinais de esforço respiratório, com estabilidade hemodinâmica, mas com SatO₂ entre 89-92% (PaO₂ 81 mmHg), mesmo após ventilação mecânica com pressão positiva. A avaliação cardiopulmonar era normal. Analiticamente apresentava níveis de MetaHb elevados (Tabela 1). Por apresentar leucitose com neutrofilia, com restantes parâmetros hematológicos normais, fez antibioterapia durante quatro dias. A PCR e as hemoculturas eram negativas e houve resolução da neutrofilia.

Antecedentes familiares irrelevantes, sem parentesco conhecido com os casos acima descritos.

Nos três RN descritos, o doseamento de cb5r era normal (5,9 a 7,5 UI/g Hb; controlo RN: 4,3 a 9,8 UI/g Hb). O estudo de hemoglobinas por HPLC (*high-performance liquid chromatography*) mostrou um pico adicional, com um tempo de retenção quase sobreponível ao da hemoglobina fetal (Hb F), e sem tradução valorizável na percentagem de Hb F que era normal para a idade (Figura 1). Esta alteração era muito discreta e só foi reconhecida posteriormente numa análise retrospectiva e seriada dos

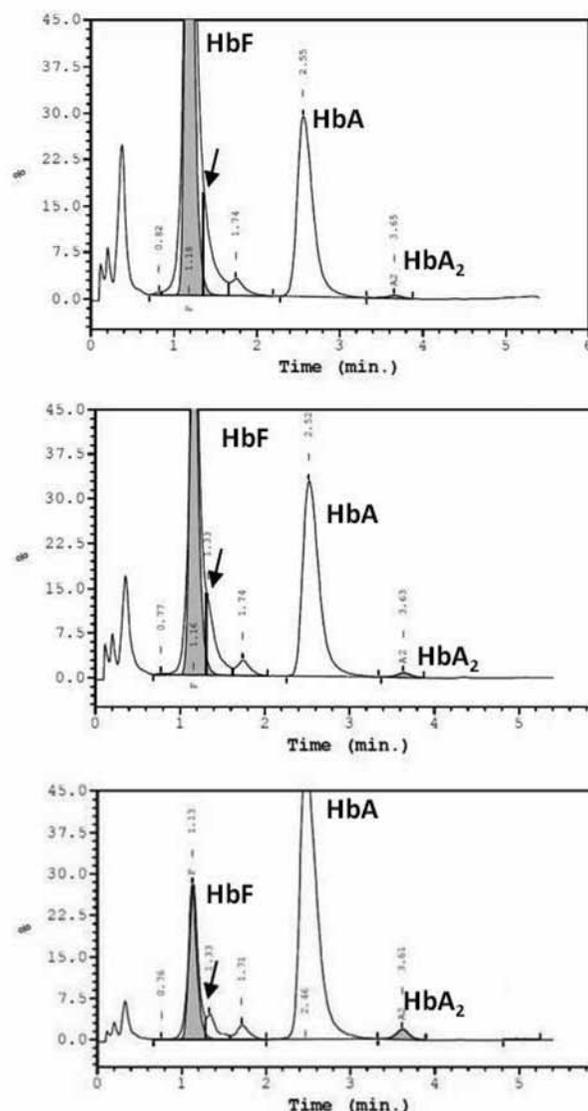


Figura 1. Cromatogramas de retenção das hemoglobinas por HPLC ao mês 0, mês 1 e mês 2 (de cima para baixo) referentes ao caso 3. Observa-se uma diminuição da área do pico de eluição 1,33 ao longo do tempo (setas).

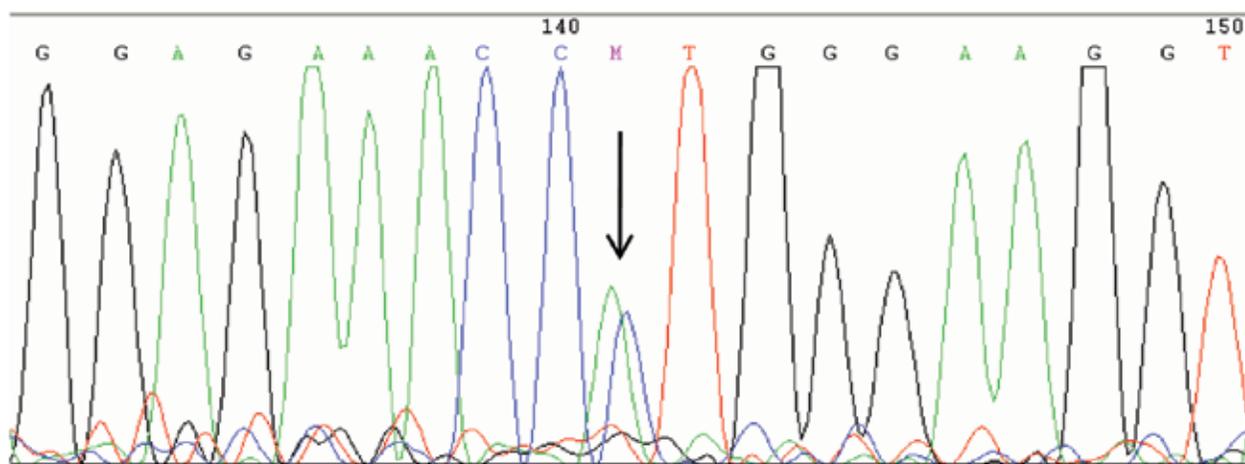


Figura 2. Sequência nucleotídica do gene HBG2 com a mutação c.85 C>A, em heterozigotia (seta).

cromatogramas. Por focagem isoelétrica (IEF) não foi observada nenhuma banda anómala.

A sequenciação dos genes HBG1 e HBG2 identificou a mutação c.85 C>A no gene HBG2, em heterozigotia (Figura 2). Esta mutação leva à substituição do aminoácido leucina por metionina, com formação de uma variante M da Hb F: Hb F-M-Viseu⁴. Os estudos familiares mostraram que tinha sido herdada de um dos progenitores.

DISCUSSÃO

Apresentamos os casos de três recém-nascidos de termo com cianose central refratária à oxigenoterapia, com avaliação cardíaca e pulmonar sem alterações de relevo.

Todos apresentavam PaO₂ normal e SatO₂ reduzida, com fraca resposta à oxigenoterapia, que associadas às avaliações cardiopulmonares normais e aos níveis elevados de MetaHb e doseamentos cb5r normais sugeriam a presença de uma variante de hemoglobina.

A redução gradual da MetaHb e concomitante melhoria da cianose sugeriam uma variante M da Hb por alteração nas cadeias globínicas gama, cuja síntese diminui progressivamente durante os primeiros meses de vida. Os estudos moleculares mostraram que nos três casos os propósitos eram portadores da variante de Hb F-M-Viseu, anteriormente descrita pelos autores⁴.

Embora as mutações nas cadeias globínicas gama associadas a metahemoglobinemia sejam raras e na literatura sejam escassos os casos descritos de variantes de

hemoglobina F-M responsáveis por cianose neonatal³⁻⁷, os autores realçam a importância do diagnóstico diferencial perante um caso de cianose congénita.

Algumas variantes de Hb não causam alterações isoelétricas ou cromatográficas, pelo que a caracterização molecular deve ser sempre realizada em caso de suspeita. A sua confirmação evita a realização de exames complementares desnecessários e permite o esclarecimento e tranquilização dos pais, dada a evolução benigna desta patologia⁴.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

APRESENTAÇÕES E PRÉMIOS

O presente trabalho foi apresentado no 14º Congresso Nacional de Pediatria sob a forma de poster em sala. Recebeu o prémio “Melhor trabalho em outras especialidades Pediátricas” do 14º Congresso Nacional de Pediatria.

CORRESPONDÊNCIA

Maria Leticia Ribeiro
leticia.ribeiro@chc.min-saude.pt

Recebido: 31/03/2014

Aceite: 23/06/2014

REFERÊNCIAS

- Braunwald E. Hypoxia and cyanosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, *et al*, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008:229-230.
- Steinberg MH. Hemoglobins with altered oxygen affinity, unstable hemoglobins, m-hemoglobins, and dyshemoglobinemias. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Poruskevics F, Glader B, Arber DM, *et al*, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:1137-1140.
- Crowley MA, Mollan TL, Abdulmalik OY, Butler AD, Goodwin EF, Sarkar A, *et al*. A hemoglobin variant associated with neonatal cyanosis and anemia. *N Engl J Med* 2011; 64:1837-1843. doi:10.1056/NEJMoa1013579.
- Bento C, Magalhães Maia T, Carvalhais I, Moita F, Abreu G, Relvas L, *et al*. Transient neonatal cyanosis associated with a new Hb F variant: Hb F viseu. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:e77-e80. doi:10.1097/MPH.0b013e3182667be3.
- Rehman HU. Methemoglobinemia. *West J Med* 2001;175:193-196.
- Nagai M, Yoneyama Y. Reduction of methemoglobins M Hyde Park, M Saskatoon, and M Milwaukee by ferredoxin and ferredoxin-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reductase system. *J Biol Chem* 1983;258:14379-14384.
- Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011858. doi: 10.1101/cshperspect.a011858.