

UM CASO DE CIANOSE ATÍPICO

AN ATYPICAL CASE OF CYANOSIS

Filipa Vilarinho¹, Ines Sanmarful¹, Liza Aguiar¹, Anabela Morais², Aldina Canteiro Lopes¹

1. Serviço de Pediatria, Hospital de Santarém

2. Unidade de Hematologia Pediátrica, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

Acta Paediatr Port 2014;45:311-313

ABSTRACT

Methaemoglobinaemia is characterized by increased blood methaemoglobin levels, leading to hypoxaemia and cyanosis. It may be congenital or acquired following exposure to oxidant drugs or toxins.

We present a case of a 4-year-old boy from a rural area with sudden onset of cyanosis of lips and extremities. He presented altered consciousness with low oxygen saturation of 80% and little response to supplementary oxygen. He had had contact with contaminated water exposed to chemical fertilizers. Blood gas analysis revealed high levels of methaemoglobin. The patient was successfully treated with methylene blue, with good outcome. Congenital methaemoglobinaemia was confirmed by the finding of cytochrome b5 reductase deficiency.

Cardiac or pulmonary diseases are not the only cause of cyanosis; methaemoglobinaemia should be a differential diagnosis. In this case, although an acquired cause was revealed, a hereditary metabolic disease was also found, with long-term therapeutic implications.

Keywords: Cyanosis; Methaemoglobinaemia; Cytochrome b5 reductase; Nitrates.

RESUMO

A metahemoglobinemia é caracterizada por um aumento dos níveis séricos de metahemoglobina, originando hipoxemia e cianose. Pode ser hereditária ou adquirida após exposição a agentes oxidantes.

Apresenta-se o caso de uma criança do sexo masculino, de 4 anos de idade, residente em meio rural, com instalação súbita de marcada cianose labial e das extremidades. No exame objetivo encontrava-se obnubilado, com saturação transcutânea de oxigénio de 80% e insuficiente resposta ao oxigénio suplementar. Era feita referência a contacto prévio com água estagnada em local exposto a fertilizantes químicos. A gasimetria evidenciou níveis elevados de metahemoglobina. A evolução clínica e laboratorial foi rapidamente favorável sob terapêutica com azul-de-metileno a 1%. O estudo enzimático revelou um défice ligeiro de citocromo b5 reductase.

A cianose nem sempre traduz patologia cardíaca ou pulmonar e a metahemoglobinemia como diagnóstico diferencial deve ser equacionada. No caso descrito, apesar de haver exposição a um agente oxidante externo, foi identificada também uma causa hereditária, o que poderá ter implicações terapêuticas a longo prazo.

Palavras-chave: Cianose; Metahemoglobinemia; Citocromo b5 reductase; Nitritos.

INTRODUÇÃO

A metahemoglobinemia é uma situação clínica caracterizada por um aumento dos níveis séricos de metahemoglobina (> 2%) e resulta da oxidação do ferro ferroso da hemoglobina ao estado férrico^{1,2}. Esta reação impede a hemoglobina de transportar oxigénio, originando hipoxemia e cianose¹. Em indivíduos saudáveis, os eritrócitos estão continuamente expostos a agentes endógenos e exógenos que oxidam a hemoglobina em metahemoglobina. A formação espontânea de metahemoglobina é habitualmente neutralizada por um sistema enzimático protetor, que inclui o citocromo b5 reductase, responsável por cerca de 95-99% da redução diária da metahemoglobina. Outros mecanismos incluem o ácido ascórbico e a glutathione². A reductase da metahemoglobina dependente do fosfato dinucleótido adenina nicotinamida (NADPH) tem um papel residual nesta regulação; no entanto, em situações de grande stress oxidativo, a sua atividade pode quadruplicar por ação de um cofator exógeno, o azul-de-metileno².

A metahemoglobinemia pode ser hereditária, por defeito genético no metabolismo dos eritrócitos ou na estrutura da hemoglobina (hemoglobina M). No entanto, a forma mais comum é a adquirida, após exposição a agentes oxidantes (Tabela 1). Esta pode ocorrer por ingestão, inalação ou absorção através da pele ou mucosas^{1,2}.

O aparecimento de sintomas depende da rapidez com que a metahemoglobina se forma e da percentagem de hemoglobina que é oxidada a metahemoglobina. A

metahemoglobinemia ligeira (níveis 2 - 10%) é assintomática. O primeiro sinal de hipóxia, evidente quando a metahemoglobina é de 10 - 15% (1,5 g/dL), é a cianose. Sintomas como dispneia, taquicardia, cefaleias, tonturas e ansiedade surgem quando os níveis atingem os 20%. A metahemoglobinemia grave (níveis superiores a 50%) cursa com letargia, estupor e deterioração do estado de consciência, podendo ocorrer convulsões. Níveis superiores a 70% podem ser fatais³.

A suspeita clínica de metahemoglobinemia pode ser confirmada qualitativamente (a cor vermelho-acastanhada do sangue não se altera com a exposição ao oxigénio) e quantitativamente, por determinação da metahemoglobina numa gasimetria².

Tabela 1. Agentes oxidantes da hemoglobina

I. Oxidação direta

Cobre
Peróxido de hidrogénio
Hidroxiilamina
Antipalúdicos: primaquina, cloroquina, quinina
Outros: cromatos, cloratos, quinonas, metoclopramida (antes de 1 mês de idade), tricloancarbalida

II. Interação com o oxigénio

Nitritos e nitratos (nitrito de sódio, nitrito de amilo, nitroglicerina, nitroprussiato, subnitrito de bismuto, dinitrato de etilenoglicol)
Hidralazina, piperazina
Fenóis: resorcinol, guaiacol
Vitamina K sintética, naftaleno, azul-de-metileno (endovenoso)
Fenacetina, paracetamol

III. Que requerem transformação bioquímica

Anilina e corantes anílicos (desinfetantes, tintas de vestuário, lápis de cera vermelho)
Sulfonamidas, sulfanilamida
Anestésicos locais: benzocaína, prilocaína, lidocaína
Nitrobenzeno, clorobenzeno, produtos de combustão

Perante a suspeita de metahemoglobinemia, foi realizada anamnese dirigida, que revelou contacto algumas horas antes com água estagnada, em local previamente exposto a fertilizantes químicos.

A criança ficou internada, com monitorização cardiorrespiratória e oxigénio suplementar a 100%. Foi instituída terapêutica endovenosa com azul-de-metileno a 1% (1 mg/kg). Após uma hora de terapêutica apresentava exame neurológico normal, saturação transcutânea de oxigénio de 99%, sem necessidade de oxigénio suplementar. O nível de metahemoglobinemia reduziu progressivamente para 2,7% após uma hora de terapêutica. Teve alta ao fim de doze horas de vigilância, assintomático e sem terapêutica.

Os pais foram informados sobre a lista de oxidantes a evitar e a criança foi orientada para seguimento em consulta externa de pediatria e de hematologia pediátrica. O diagnóstico de metahemoglobinemia hereditária foi confirmado pelo doseamento da atividade da enzima citocromo b5 redutase que estava reduzido - 1,8 UI/g Hb (controlo 2,3 UI/g Hb) -, sem variantes da hemoglobina. Desde o episódio agudo a criança manteve-se assintomática, com níveis de metahemoglobina inferiores a 1% e sem necessidade de terapêutica.

DISCUSSÃO

O diagnóstico diferencial de cianose nas crianças inclui doença cardíaca congénita cianótica, particularmente com *shunt* cardíaco direito-esquerdo e doença pulmonar grave. A metahemoglobinemia deve ser equacionada nas situações em que não há melhoria da cianose com oxigénio suplementar. O valor da pressão arterial de oxigénio pode ser normal, independentemente da presença de valores elevados de metahemoglobina. A saturação de oxigénio pode estar diminuída, mas habitualmente não se correlaciona com a gravidade da situação.

A suspeita clínica pode ser rapidamente confirmada através de gasimetria com doseamento de metahemoglobina. No caso clínico apresentado, a rápida suspeição clínica permitiu instituir atempadamente uma terapêutica adequada, com boa evolução clínica.

A metahemoglobinemia pode ser adquirida ou hereditária. Entre as formas hereditárias, a mais frequente é o déficit de citocromo b5 redutase, de transmissão autossómica recessiva, que pode ser classificada em dois tipos principais. No tipo I, a deficiência limita-se ao eritrócito e a cianose é o único sintoma. No tipo II, mais raro (10% das causas congénitas), a deficiência enzimática ocorre em todos os tecidos, condicionando ano-

CASO CLÍNICO

Criança do sexo masculino, de 4 anos de idade, residente em meio rural, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes.

Foi conduzida ao Serviço de Urgência por cianose de instalação súbita. Apresentava-se obnubilado, com marcada cianose labial e das extremidades, sem sinais de dificuldade respiratória ou instabilidade hemodinâmica. A auscultação cardiopulmonar era normal. A saturação transcutânea de oxigénio, que era de 80% na admissão, aumentou para 90% com oxigénio suplementar a 100%, mantendo a cianose. Entre os resultados dos exames complementares de diagnóstico destacava-se um valor de metahemoglobina de 53,2% (normal < 2%) na gasimetria venosa.

malias do desenvolvimento graves, atraso cognitivo e alterações neurológicas, resultando frequentemente em morte antes do primeiro ano de idade⁵⁻⁸. No caso clínico apresentado, o doseamento de citocromo b5 redutase, revelou uma diminuição ligeira o que, associado ao facto de não haver um quadro de cianose prévia, permitiu inferir que se estava perante um caso de défice de citocromo b5 redutase heterozigótico tipo I. Em casos de heterozigotia, os doentes são geralmente assintomáticos, sendo que os sintomas podem manifestar-se apenas em situações de exposição a agentes oxidantes^{1,4}, por vezes de forma muito grave, tal como se verificou neste doente (metahemoglobina de 53%), em que os nitritos da água poderão ter sido o fator desencadeante. A exposição a nitritos na água, por ingestão ou contacto cutâneo, é uma causa rara de metahemoglobinemia adquirida. Este síndrome afeta tipicamente crianças residentes em meio rural, onde a água contém frequentemente níveis elevados de nitratos, possivelmente por contaminação com fertilizantes. As bactérias intestinais convertem os nitratos em nitritos, que são agentes oxidantes potentes². A terapêutica a instituir depende da etiologia da metahemoglobinemia. Na forma hereditária, por défice de citocromo b5 redutase tipo I, o tratamento apenas é necessário por razões estéticas ou após exposição acidental a agentes oxidantes. Utiliza-se o ácido ascórbico administrado por via oral, 300 - 600 mg/dia, em três a quatro tomas. Na forma adquirida, o tratamento deve ser equacionado quando os níveis de metahemoglobina são superiores a 30% em doentes assintomáticos, ou superiores a 20% em doentes sintomáticos. O tratamento de primeira linha é o azul-de-metileno, 1 - 2 mg/kg/dose de uma solução a 1%, por via endovenosa, em perfusão durante três a cinco minutos, com habitual regressão dos sintomas em cerca de uma hora. Se não houver melhoria após 30 minutos, o tratamento pode

ser repetido na dose de 1 mg/kg. A transfusão-permuta é reservada para doentes em que o azul-de-metileno foi ineficaz^{2,3}. A terapêutica com azul-de-metileno está contraindicada nos doentes com défice de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), por risco de hemólise e aumento dos níveis de metahemoglobina³.

No caso clínico apresentado instituiu-se terapêutica aguda, mas dada a ausência de sintomas clínicos crónicos, optou-se pela não realização de terapêutica de manutenção.

Em conclusão, uma criança com cianose nem sempre tem patologia cardíaca ou pulmonar. Apesar de rara, a metahemoglobinemia deve ser equacionada, sendo o seu diagnóstico e tratamento relativamente simples. Este caso reforça a necessidade de manter um elevado índice de suspeição, bem como a importância de uma história clínica dirigida.

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.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer o contributo da Prof. Celeste Bento e da Prof. Letícia Ribeiro, do Departamento de Hematologia do Centro Hospitalar de Coimbra.

CORRESPONDÊNCIA

Filipa Vilarinho
ana_vilarinho@hotmail.com

Recebido: 18/04/2014

Aceite: 20/10/2014

REFERÊNCIAS

1. Rehman H. Methemoglobinemia. *West J Med* 2001;175:193-196.
2. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 1999;34:646-656.
3. Carvalho S, Lima L, Fernandes H, Araujo I, Gualdino S. Metahemoglobinemia por tinta de sapato. A propósito de dois casos clínicos. *Nascer e Crescer* 2004;13:46-49.
4. Rechetzki KF, Henneberg R, Silva PH, Nascimento AJ. Reference values for methemoglobin concentrations in children. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012;34:14-16.
5. Tanishima K, Tanimoto K, Tomoda A, Mawatari K, Matsukawa S, Yoneyama Y, et al. Hereditary methemoglobinemia

due to cytochrome b5 reductase deficiency in blood cells without associated neurologic and mental disorders. *Blood* 1985;66:1288-1291.

6. Bulbarelli A, Valentini A, DeSilvestris M, Cappellini D, Borgese N. An erythroid-specific transcript generates the soluble form of NADH-cytochrome b5 reductase in human. *Blood* 1998;92:310-319.

7. Percy MJ, Gillespie MJ, Savage G, Hughes AE, McMullin MF, Lappin TR. Familial idiopathic methemoglobinemia revisited: original cases reveal 2 novel mutations in NADH-cytochrome b5 reductase. *Blood* 2002;100:3447-3449.

8. Lorenzo F, Phillips J, Nussenzweig R, Lingmam B, Koul PA, Prchal JT, et al. Molecular basis of two novel mutations in type I methemoglobinemia. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46:277-281.