

METHEMOGLOBİNEMİ: (SANTRAL SİYANOZU VE NÖROLOJİK BULGULARI OLAN 7 AYLIK BİR BEBEK NEDENİYLE)

Zümrüt Uysal* • Selami Önder* • Üstün Ezer**

ÖZET

Konjenital methemoglobinemi nadir gözlenen genetik bir hastalıktır. Tip 2 formunda generalize tüm dokularda sitokrom b5 redüktaz enzim eksikliği vardır ve santral sinir sistemini ilgilendiren (mental motor retardasyon, mikrosefali) semptomlar siyanoza eşlik eder. Edinsel methemoglobinemiler daha sık gözlenmesine rağmen geçicidirler ve çoğunlukla tedavi gerektirmezler. Tedavide metilen mavisi başarı ile kullanılmaktadır. Bu sunumda santral siyanoz, mental motor retardasyon, demyelinizasyon (MRI) ve konjenital methemoglobinemisi olan 7 aylık erkek bir bebek hasta tartışılmıştır. İV ve oral metilen mavisi tedavisi ile siyanozu ve MetHb düzeyi azalmasına rağmen halen MMR olarak izlenmektedir. Hasta konjenital methemoglobinemi Tip 2 (Generalize Cytb5 redüktaz eksikliği) olarak tanı almıştır.

Anahtar Kelimeler: Methemoglobinemi, Infant

SUMMARY

Congenital Methemoglobinemia

Congenital methemoglobinemia is a rare genetic disease. In its type 2 form, there is a generalized deficiency of cytochrome b5 reductase enzymes in all tissues, and symptoms related to the central nervous system such as mental and motor retardation and microcephalia accompany cyanosis in affected cases. Acquired methemoglobinemias, though more frequent, are transient, and they usually do not require treatment. Methylene blue is successful in the treatments of methemoglobinemia. Here presented is a seven year-old male infant with congenital methemoglobinemia type 2 (generalized cytochrome b5 reductase deficiency). Along with congenital methemoglobinemia, he has central cyanosis mental and motor retardation, and demyelination. Although intravenous and oral methylene blue reduce cyanosis and methemoglobin levels, the mental and motor retardation of the patient continues.

Key Words: Methemoglobinemia, Infant

Kardiyak ve pulmoner nedenler olmaksızın, kanda arterial oksijen saturasyonunda azalma ile ilgili durumlardan biri olan methemoglobinemi ; siyanozun nadir görülen nedenlerinden biri olmakla beraber çocukluk çağı siyanoz ayırıcı tanısında önemli bir yeri vardır. Siyanoz deri ve mukozanın mavimsi - gri görünümü olup, doğrudan hemoglobin ile ilgilidir (1-4). Deoksihemoglobin varlığında (pulmoner ve kardiyak nedenler) 5 g/dl'nin üzerinde siyanoz oluşurken, bu rakam methemoglobin için 1.5 g/dl, sulfhemoglobin için 0.5 g/dl şeklindedir (2).

Hemoglobinin oksijene reversibil bağlanması ve dokulara oksijen taşıyabimesi için, hem demirinin ferroz (Fe²⁺) durumda tutulması gereklidir. Ferri (Fe³⁺)

şeklinde, okside demir atomu taşıyan ve oksijen taşıma kapasitesinden yoksun hemoglobine methemoglobin (MetHb) denilmektedir. Methemoglobinin oksijen taşıma kapasitesi olmadığı için, methemoglobinemide, oksijen tedavisine yanıt vermeyen siyanoz ve ağır vakalarda bazen fetal olabilen doku hipoksisi bulguları görülür (1,2,4,5,6).

Methemoglobinemi; konjenital veya akkiz olabilir. Konjenital formlardan biri HbM hastalığıdır. Hb M hastalığı otozomal dominant geçişli bir hemoglobino-patidir. Bu hastalıkta eritrositin globulininde yapısal bir anomali sonucu, hemoglobin, okside durumdadır. Anormal hemoglobin, Hb elektroforezinde HbA dan ayırdedilir. Hastalar siyanozedir fakat anemik ve hasta

* A.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

** SSK Çocuk Hastanesi, Hematoloji Bölümü

değildirler. Tedavi gerekmemektedir. Methemoglobin düzeyi metilen mavisi veya askorbik asit vermekle değişmiştir (1). Konjenital methemoglobinemilerin daha çok görülen ikinci nedeni ise eritrositte enzimatik redüksiyon kapasitesinin azaldığı, konjenital redükleyici enzim eksikliklerine bağlı olan durumdur. Bunlardan en çok görüleni (%95) NADH sitokrom b₅ redüktaz (diaforaz I) eksikliğidir (1,4). Normalde bu enzim hemoglobin demirinin redükte halde tutulmasını sağlar..

NADH	Sitokrom b ₅	Hb (Fe ²⁺)
	Sitokrom Redüktaz	(Okside) (Ferro, Redükte)
NAD	Sitokrom b ₅	Met Hb (Fe ³⁺)
	(redükte)	(Ferri, Okside)

Şekil 1.

Sağlıklı bir kişide Met Hb düzeyi, hemoglobinin % 1'ini şekildedir (4).

NADH-sitokrom b₅ redüktaz (Diaforaz I) enziminin geni 22. kromozomdadır. Genin nükleotid dizisi ve gen ürünü olan enzimin aminoasit dizisi belirlenmiştir. Gendeki farklı mutasyonlar, enzim miktarını ve aktivitesini etkileyiş derecesine göre, farklı formlarda herediter methemoglobinemiye neden olmaktadır. Otozomal resesif kalıtım gösteren bu hastalıkta, siyanoz gösteren bireyler homozigot formdadır. Heterozigotlarda, yani taşıyıcılarda enzim aktivitesi yarı yarıya azalmıştır. Oksidan ilaçlar ve kimyasal maddelere, bu kişilerin aşırı duyarlılığı söz konusudur (4,7).

Heterozigot yenidoğanlar, solubul enzimin rölatif eksikliği yanında, fetal hemoglobinin daha kolay okside olabilmesi nedeni ile, homozigot erişkinler kadar siyanoze olabilirler (1,2,7). Konjenital methemoglobinemilerden biri de sitokrom b₅ eksikliğidir. Olguların %5'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir (1).

NADH-sitokrom b₅ redüktaz enzimi eksikliği çeşitli alt gruplara sınıflandırılır. Tip I (kodon 57 de guanin yerine adenin) en çok görülen şekildir. Bu kişilerde enzim, sadece (soluble sitoplazmik enzim eksikliği) eritrositlerde eksiktir ve genellikle siyanoz dışında bulguları yoktur.

Tip II enzim eksikliği, Tip I'den daha az görülür, fakat mental retardasyon mikrosefali spastisite, büyüme geriliği de birlikte olup daha ağır şekildir. Bu tipte;

enzim eksikliğin eritrositler dışında ; karaciğer, fibroblast ve beyinde de eksik olduğu gösterilmiştir (7). Kodon 127'de timidin yerine prolin olması ile sonuçlanmıştır. Bu değişiklik enzim aktivitesinde % 90 azalmaya neden olmaktadır (1,2,7). Nörolojik bulgular ; 2-3 aylıkta ortaya çıkar ve hastalar 1 yaşında ölebilirler. Sitokrom b₅ redüktaz enzimi, beyin mikrozomlarıyla lipid metabolizmasında (ansature yağ asitleri yapımı bozulmuş, myelinde, ansature / sature yağ asiti oranı azalmıştır) rol oynadığı için, eksikliğinde defektif myelin yapımı olmaktadır (1).

Tip III'de kodon 148 de timidin yerine sitozin şeklinde bir mutasyon vardır. Enzim aktivitesi eritrositte, lökositte trombositte değişmiştir. Fakat diğer dokularda normaldir. Önemli bir klinik bulgu yoktur. Bunlar tip I ve tip II'nin kompaund heterozigot şekli olabilir (7).

Son yıllarda sitokrom b₅ redüktaz eksikliğinin eritrositler, trombositler lenfositler fibroblastlarda eksikliği ile mental ve nörolojik retardasyon ve iskelet anomalileri ile olan bir methemoglobinemi varyantı da bildirilmiştir (8).

Konjenital methemoglobinemide bireyler hasta değil siyanozedir. Siyanoz genellikle doğumda görülür. Siyanoz oksijene yanıt vermez ve düzeyi methemoglobin miktarına bağlıdır. Tedavi edilmeyenlerde methemoglobin düzeyi % 15-30 olabilir. % 20-45'te SSS depresyonu, % 45-55'te aritmi şok, koma, % 70 üstü ölümle sonuçlanabilir. Anemili hastalarda methemoglobin düzeyi daha düşük görülür fakat bu durum hipoksik bulgulara yol açabilir. Hastalarda eritrosit yaşam süresi normaldir. Hafif kompensatuar eritrositosis olabilir (1,2,4).

Kan Met Hb düzeyinin % 2'nin üzerinde olması tanı için yeterlidir. Metilen mavisinin % 1'lik steril solüsyonundan, 1-2 mg/kg dozda I.V. 5-10 dakika içinde uygulanması ile siyanozun açılması ve Met Hb düzeyinin düşmesi ile tanı kesinleşir (4).

Gerek tanı gerek tedavi sırasında metilen mavisi kullanmadan önce hastanın G6PD eksikliği olmadığından emin olmak gerekir. G6PD eksikliği olan hastalarda metilen mavisi gibi oksidan bir madde ile ağır hemolitik kriz ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (4,7).

Tanı için ; Basit bir yöntem olarak, kurutma kağıdı üzerine bir damla hasta, 1 damla da normal bir kişinin kanı damlatılıp kurutulursa methemoglobinemisi olan hastanın kanının renginin koyulaşarak kahverengimsi kaldığı gözlenebilir. Aynı şekilde basit bir diğer yöntem ise normal ve hasta kanları bir tüpe ayrı ayrı