

Methämoglobine

Dr. med. Oliver Andres



Kinderklinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. C. P. Speer, FRCPE

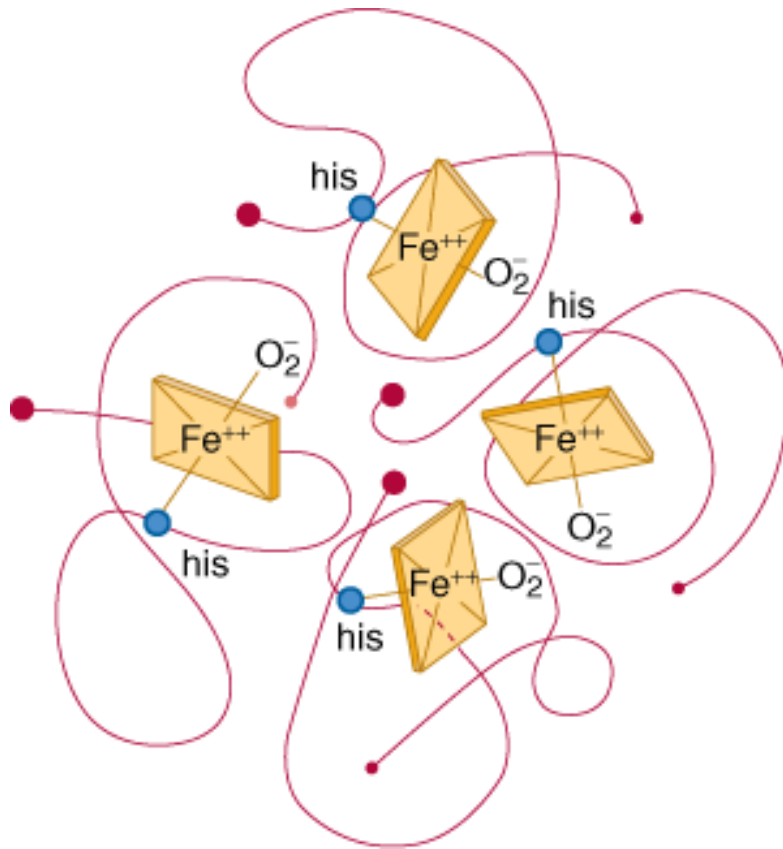
Zentrum für angeborene Blutzellerkrankungen
Sprecher: Dr. O. Andres



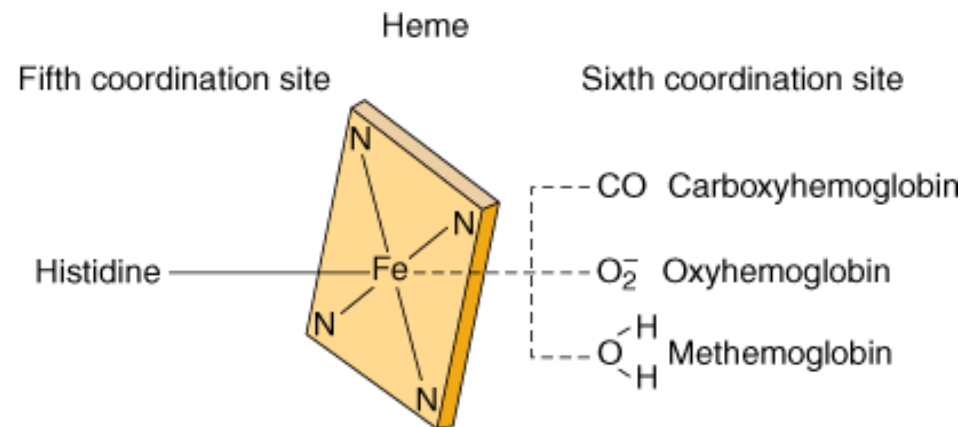
ZESE
Zentrum für
Seltene Erkrankungen
Nordbayern

Verschiedene Zustandsformen des Hämoglobins

Oxygeniertes Hämoglobin



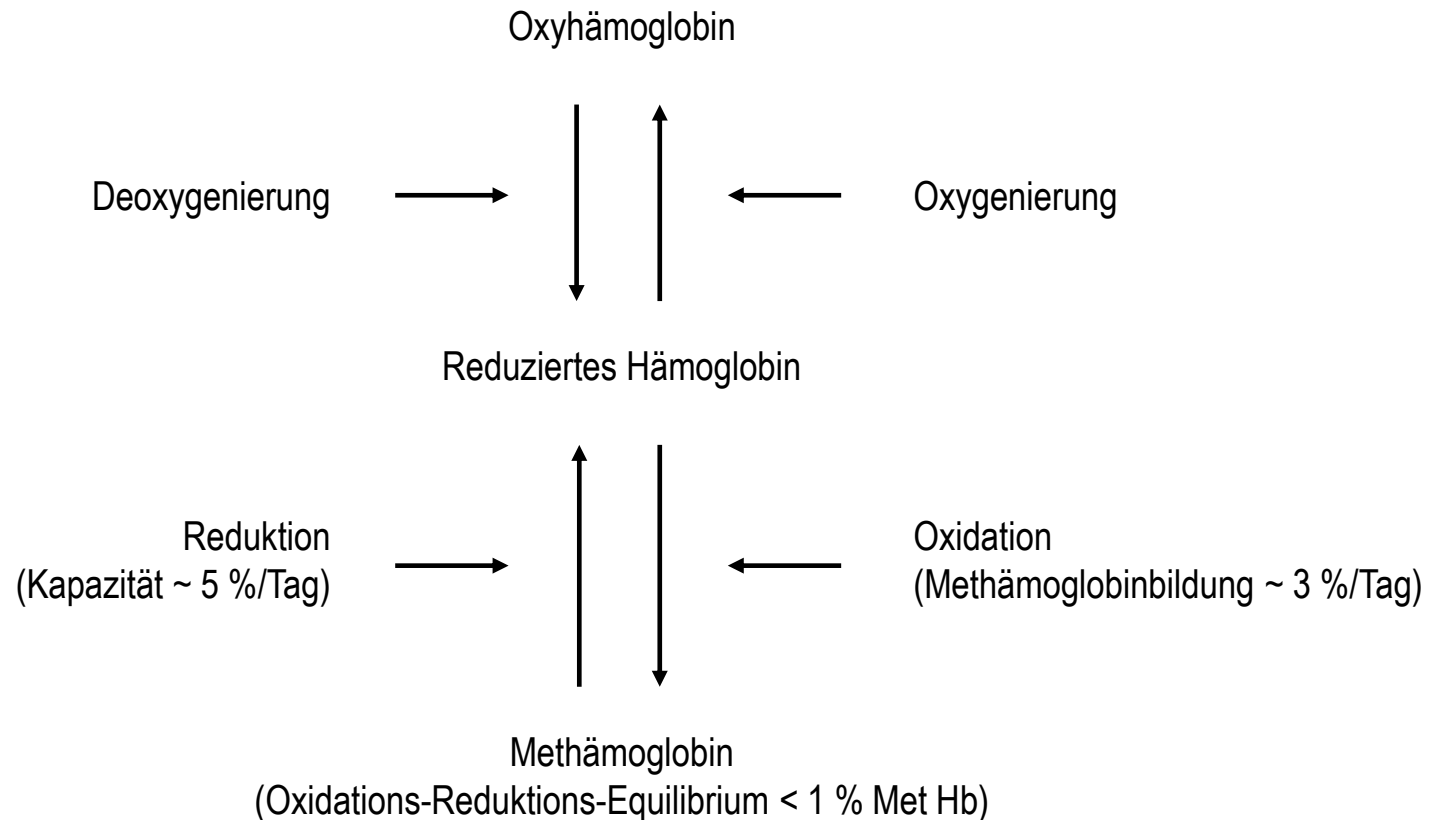
Zustandsformen der Hämgruppe



Klinische Symptomatik

FMetHb (%)	Klinische Symptome
< 3 %	Keine
3–15 %	Eher keine, schiefergraue Hautfarbe
15–30 %	Zyanose, Bräunung der Blutfarbe
30–50 %	Dyspnoe, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwäche, Schwindel, Synkope
50–70 %	Tachypnoe, metabolische Azidose, Dysrhythmien, Krampfanfälle, Koma
> 70 %	Schwere Hypoxämie, Tod

Gleichgewicht der Methämoglobinbildung und -reduktion



Eigenschaften des Methämoglobins

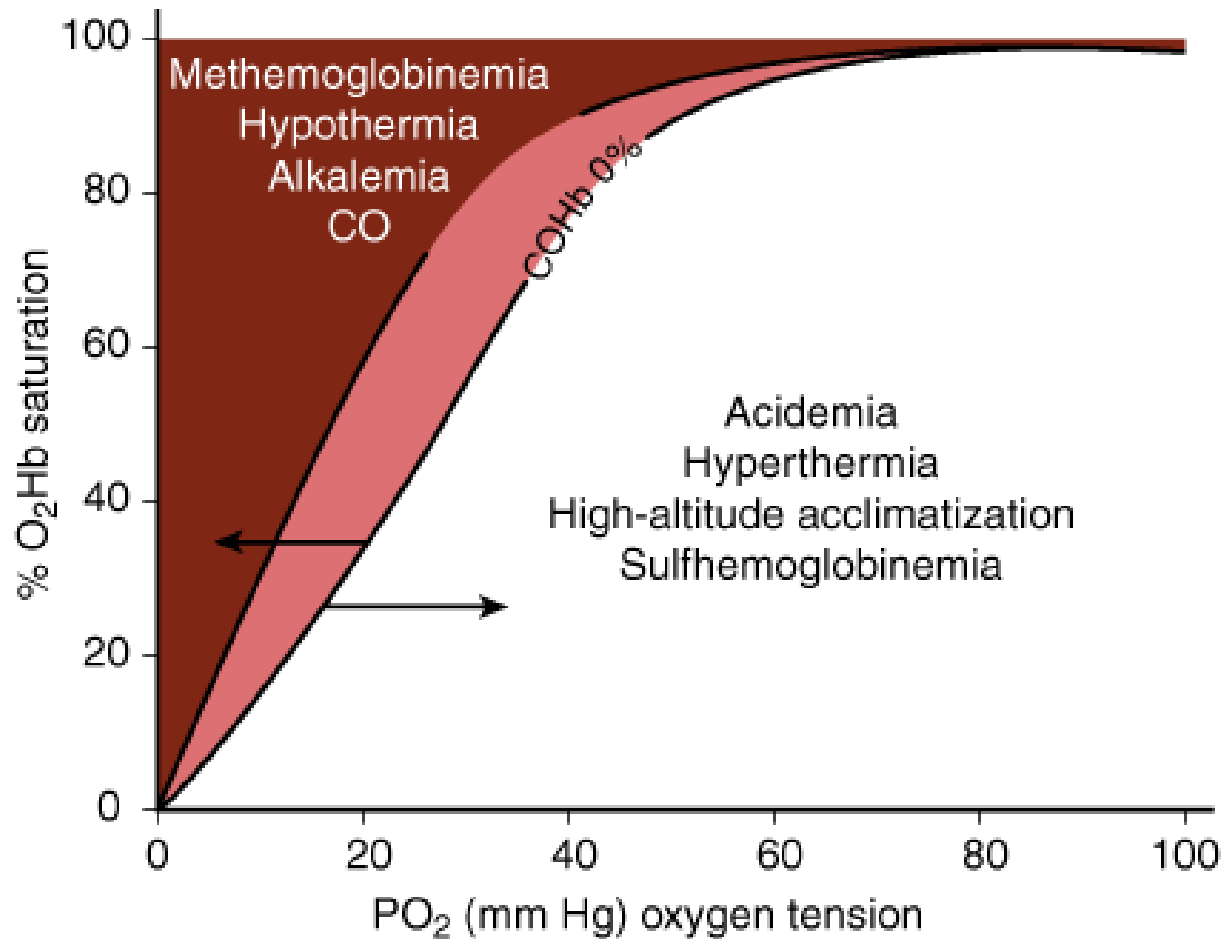
Änderung der funktionellen Eigenschaften

- Kein Sauerstofftransport!
- Erhöhte Sauerstoffaffinität (Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve)

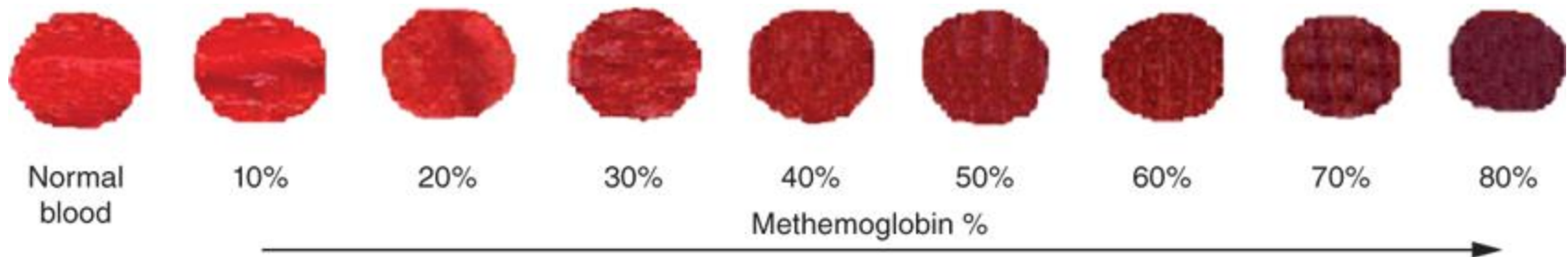
Änderung der biochemischen Eigenschaften

- Dunkelbraune Farbe
- Verändertes spektrales Muster (pH-abhängig)
- Elektrophoretische Mobilität bei pH 7,0 (Zuwachs positiver Ladung)
- Erniedrigte Stabilität (vor allem bei Hitzedenaturierung)
- Rasche Reaktion mit Kaliumcyanid und Reduktion durch Dithionit

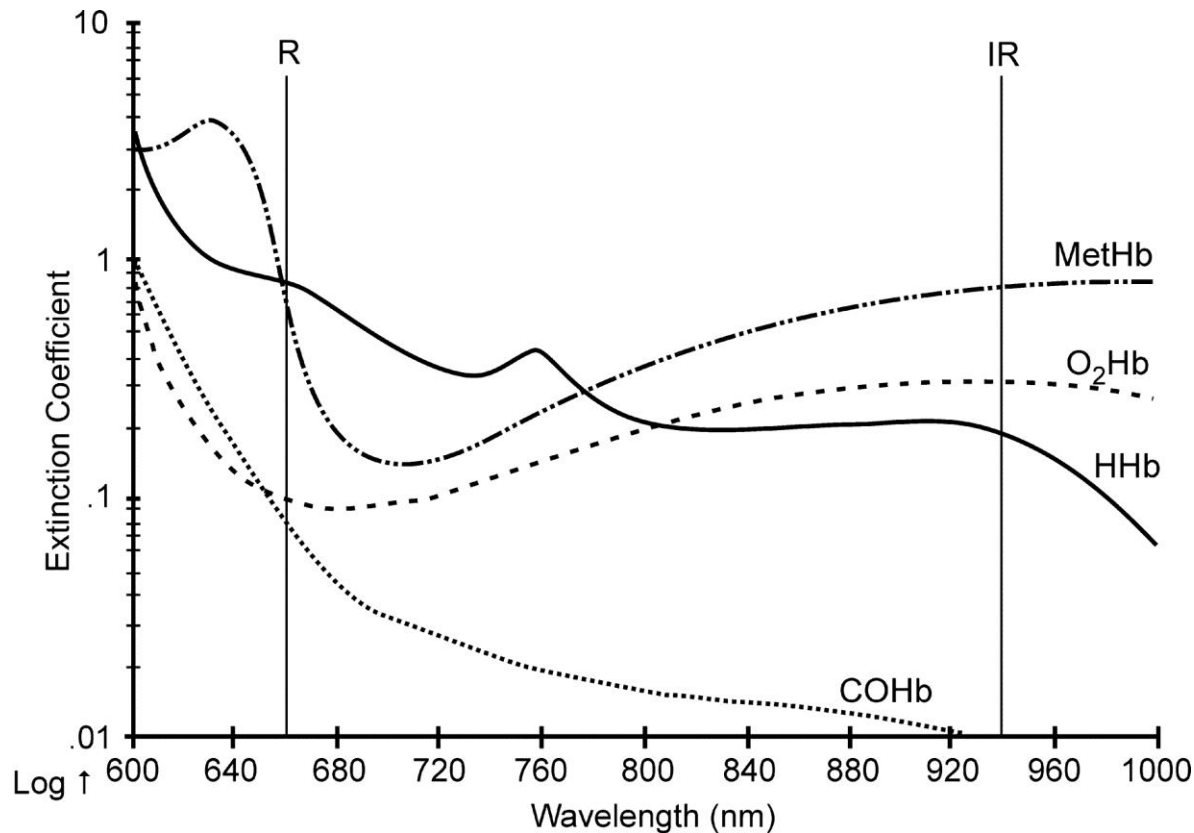
Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve



Dunkelbraune Farbe als diagnostisches Mittel



Spektraleigenschaften der Hämoglobine



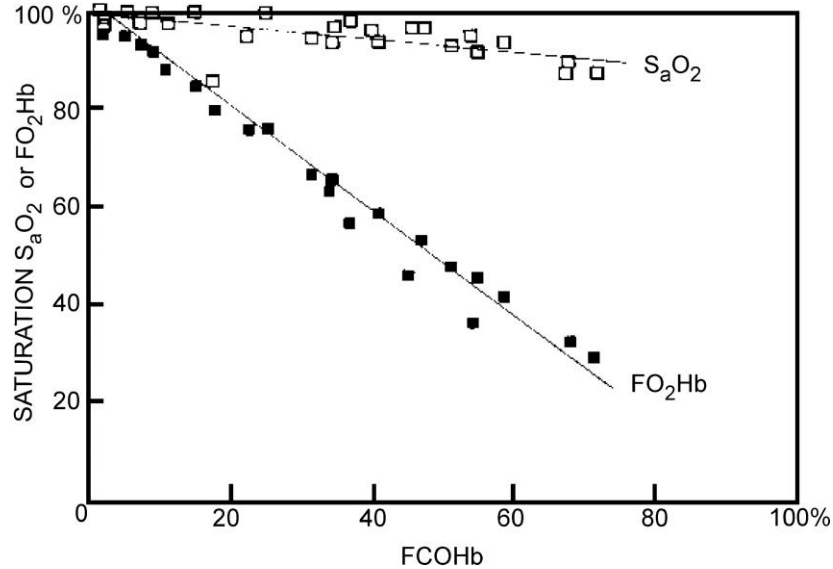
Quelle: Haymond S *et al.*, Clinical Chemistry 2005
Philips Patientenmonitore, <http://www.philips.de>, abgerufen am 09.03.2019.

Universitätsklinikum Würzburg

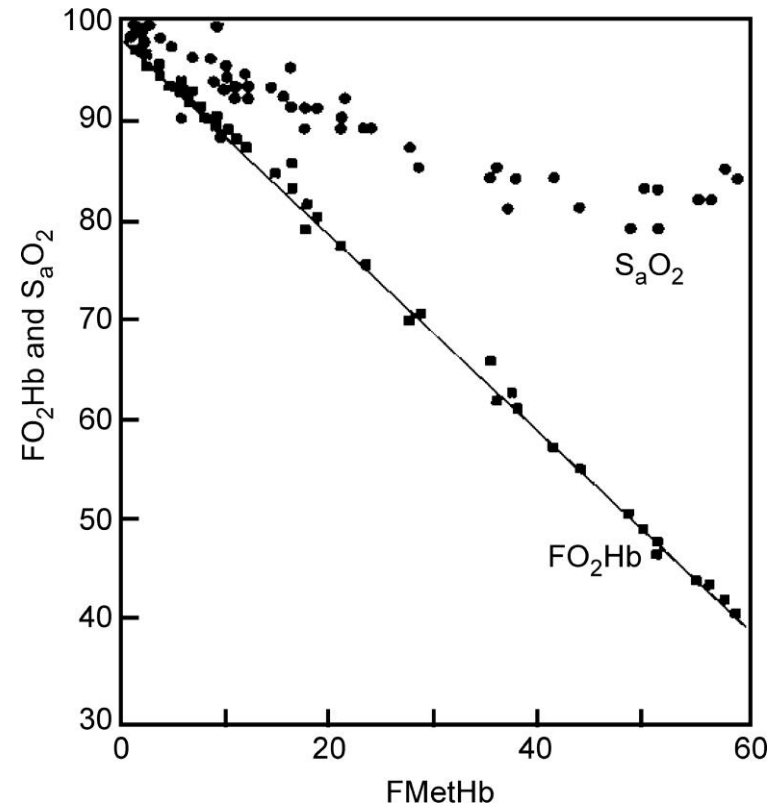


Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigungsmesswerte

COHb



MetHb



Sauerstoffsättigungs- und Methämoglobinmessung



Table 1. Analytical methods for measuring oxygen saturation.

Device	Specimen	Measurement	Reported data	Advantages	Disadvantages	Notes
Arterial blood gas analyzer	Blood	Partial pressure of oxygen dissolved in whole blood at an electrode	P_{O_2} and SO_2 (O_2 sat)	Also measures pH and P_{CO_2}	Invasive, calculated SO_2 may be inaccurate in hospitalized patients and if dysHb ^a present	If the ABG and pulse oximetry are discrepant, an abnormal Hb may be present
Pulse oximeter	Transcutaneous	Absorbance at two wavelengths (660 and 940 nm) in pulsatile blood	SO_2	Noninvasive, continuous bedside monitoring	Inaccurate when interfering substances are present: MethHb, COHb, SHb, dyes	When MetHb is >25%, the pulse oximeter will read saturation of 75–85%
CO-oximeter	Blood	Absorbance of Hb derivatives by multiple wavelengths of light	SO_2 , FO_2Hb , $FHHb$, $FMethHb$, $FCOHb$, $FSHb$, $ctHb$	Measures the concentration of Hb species	Invasive, performed in laboratory; not all instruments report SHb and total bilirubin	Most accurate method; even in cases of CO poisoning and methemoglobinemia. May be inaccurate in cases of HbM

^a dysHb, dyshemoglobin; ABG, arterial blood gas.

Formen der Methämoglobinämie

Hereditäre Methämoglobinämien durch Hämoglobinvarianten

- (Instabile) Varianten mit erhöhter Spontanoxidation
- Oxidierende und/oder reduktionsresistente Hämoglobin-M-Anomalien

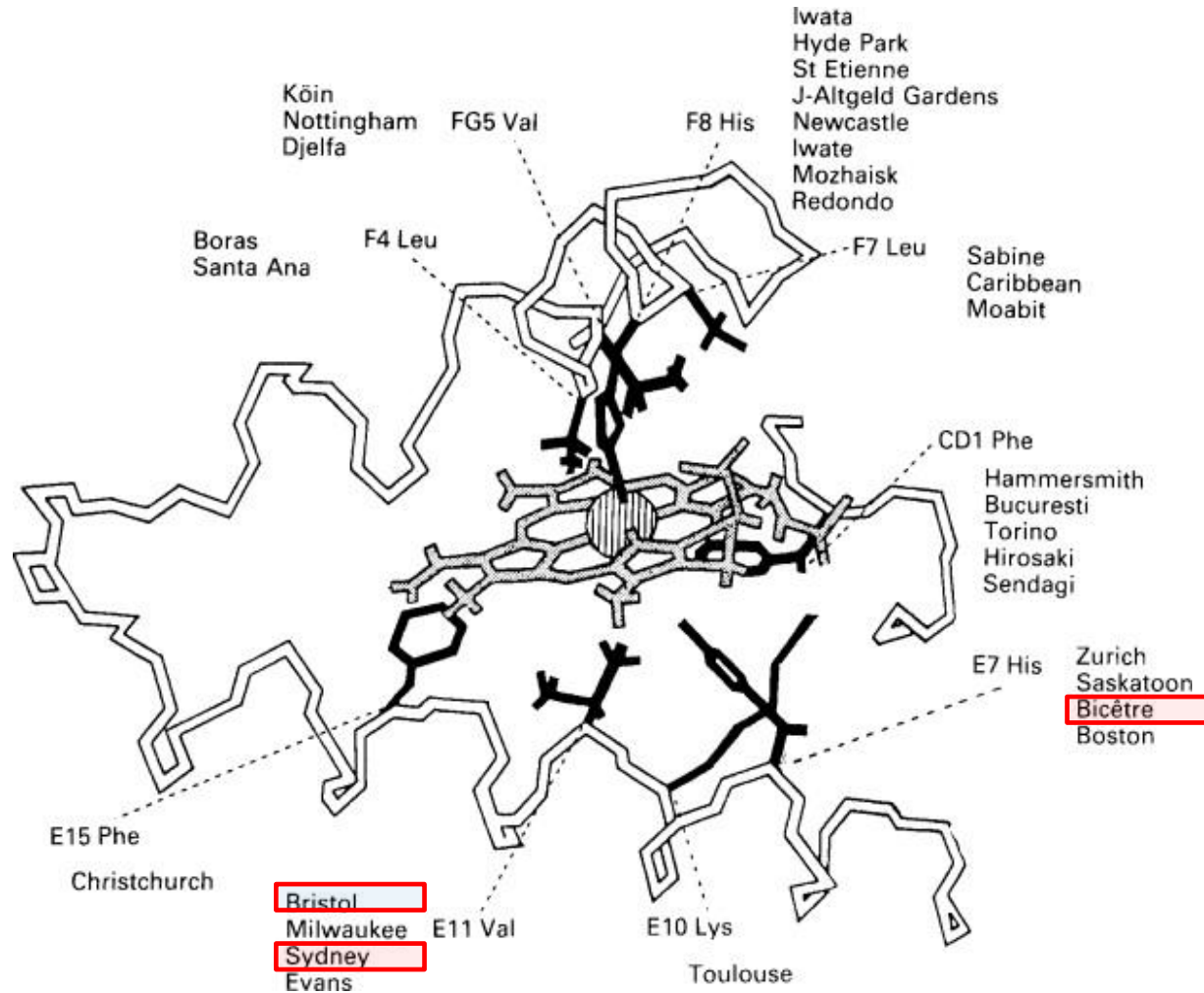
Hereditäre Methämoglobinämien durch Enzymdefekte

- Quantitative oder qualitative Störungen der Cytochrom-b₅-Reduktase
- Mangel an intrazellulärem Cytochrom b₅

Toxische Methämoglobinämien

- Fe²⁺-oxidierende Medikamente oder „Umweltgifte“

Instabile Hämoglobine



Formen der Methämoglobinämie

Hereditäre Methämoglobinämien durch Hämoglobinvarianten

- (Instabile) Varianten mit erhöhter Spontanoxidation
- Oxidierende und/oder reduktionsresistente Hämoglobin-M-Anomalien

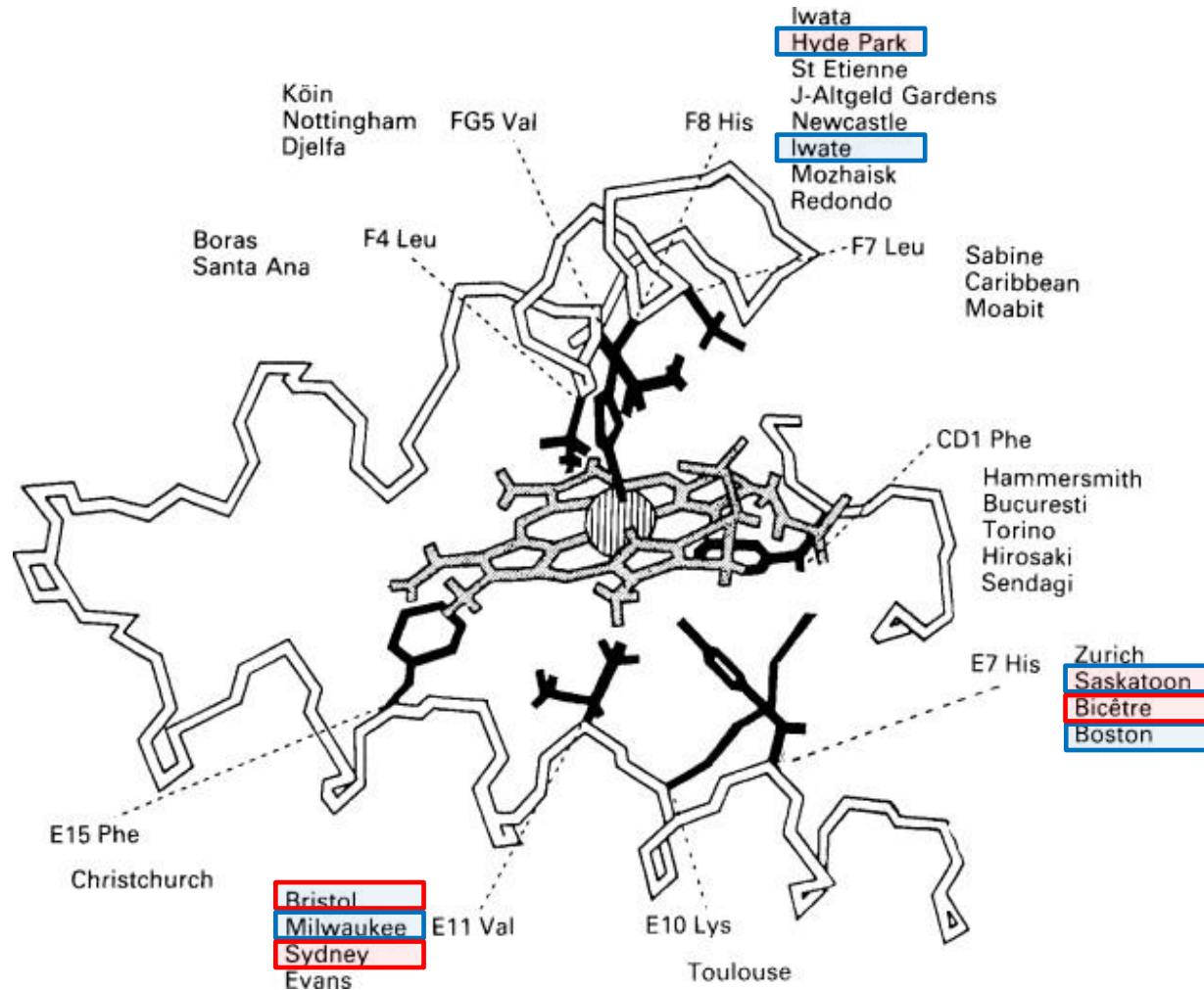
Hereditäre Methämoglobinämien durch Enzymdefekte

- Quantitative oder qualitative Störungen der Cytochrom-b₅-Reduktase
- Mangel an intrazellulärem Cytochrom b₅

Toxische Methämoglobinämien

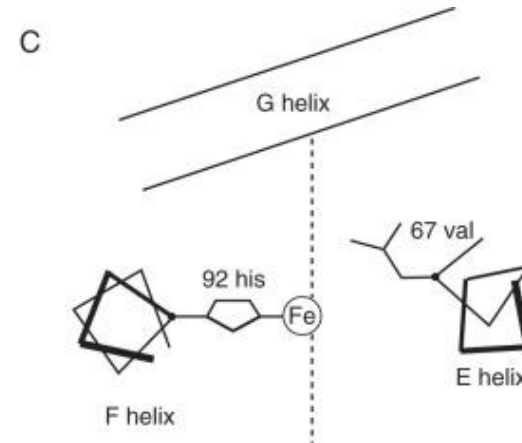
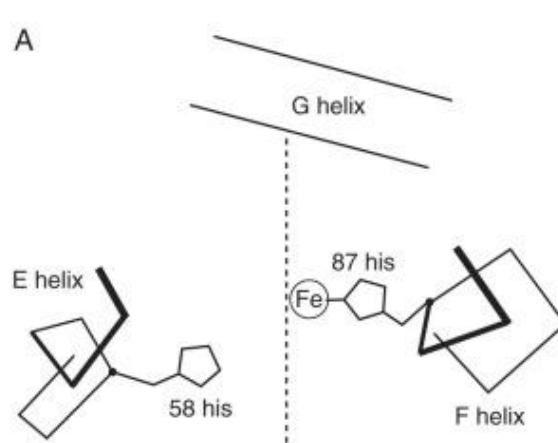
- Fe²⁺-oxidierende Medikamente oder „Umweltgifte“

Instabile Hämoglobine und Hämoglobin-M-Varianten



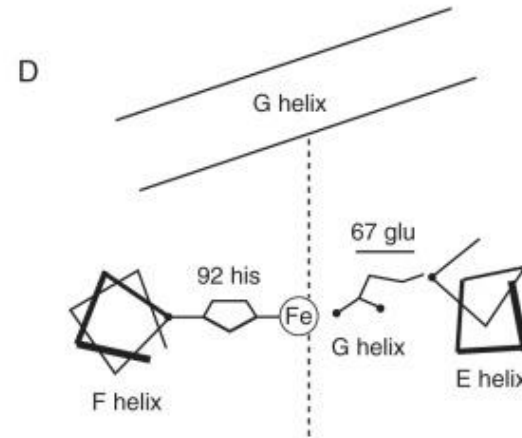
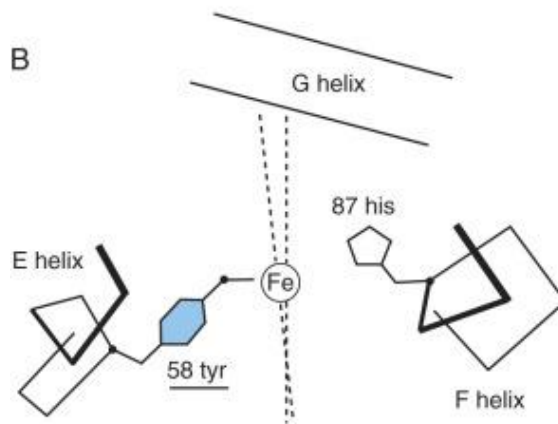
Pathophysiologische Interaktion mit der Hämgruppe

Normal



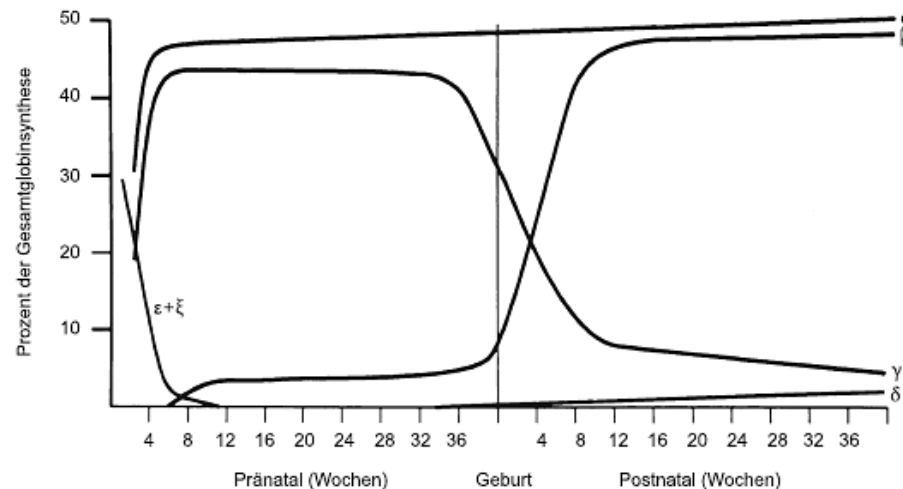
Normal

Hb Boston



Hb Hyde Park

Hämoglobin-M-Varianten



Hemoglobin

HbM_{Boston}

HbM_{Iwate, Kankakee}

HbM_{Saskatoon}

HbM_{Hyde Park}

HbFM_{Osaka}

HbFM_{Fort Ripley}

Mutation^a

α 58(E7) His→Tyr

α 87(F8) His→Tyr

β 63(E7) His→Tyr

β 92(F8) His→Tyr

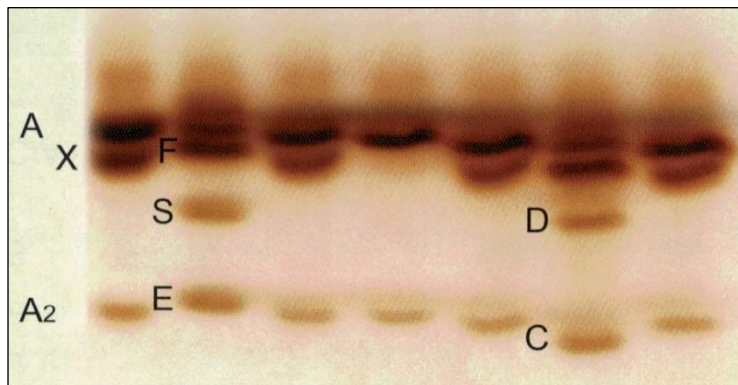
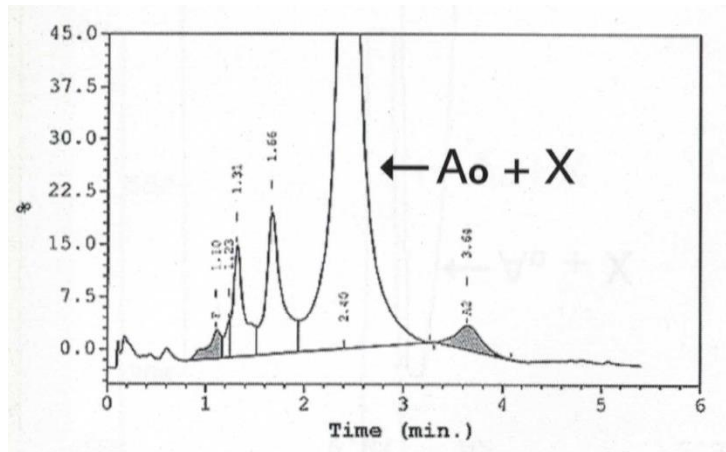
γ 63(E7) His→Tyr

γ 92(F8) His→Tyr

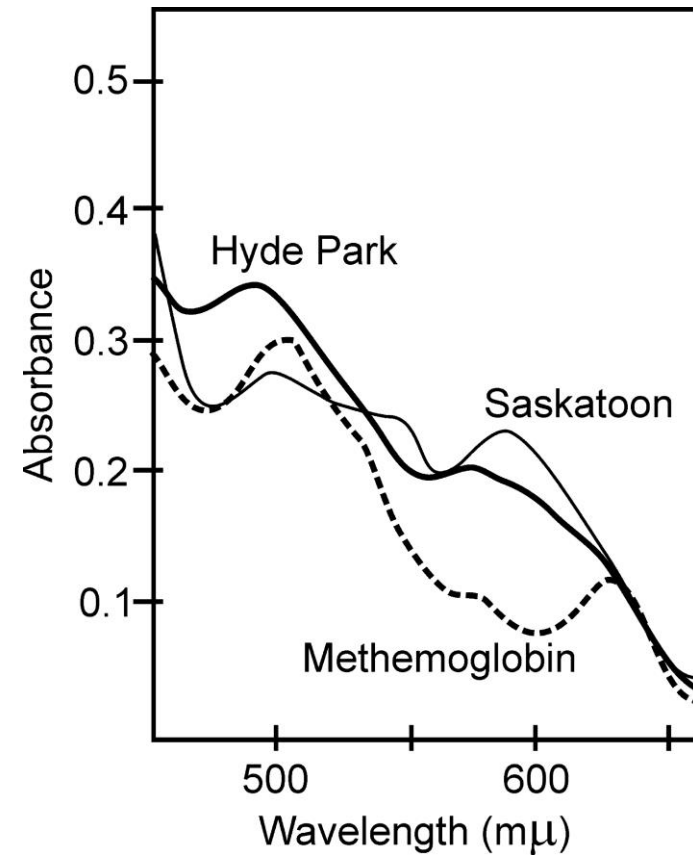
^a Mutations are described as hemoglobin subunit, residue number, helix, and amino acid substitution.

Nachweis von Hämoglobin M-Iwate

HPLC und IEF



Spektralanalyse



Häufigkeit der Hämoglobin-M-Varianten in Deutschland

Hämoglobinopathien in der Ulmer Langzeitstudie: Überblick

Untersuchungen	Gesamtzahl (Anteil %)	Zugewanderte Bevölkerung	Deutsche Bevölkerung
Untersuchungen insgesamt	100 621 (100)	73 615 (73,2)	27 006 (26,8)
Hämoglobinopathien insgesamt	34 228 (34,0)	29 784 (29,6)	4 444 (4,4)
Manifestationsformen der Hämoglobinopathien			
Thalassämie-Syndrome	25 798 (25,6)	21 891 (29,7)	3 907 (14,5)
β-Thalassämien	23 330 (23,2)	19 637 (26,7)	3 693 (13,7)
α-Thalassämien	2 468 (2,4)	2 254 (3,1)	214 (0,8)
Hämoglobin-Strukturanomalien (Hb-Anomalien)	8 430 (8,4)	7 893 (10,7)	537 (2,0)
Weltweit häufige Anomalien (HbS-Anomalien)	6 225 (6,2)	6 225 (8,5)	0 (0)
HbE, HbC, HbD	1 465 (1,5)	1 331 (1,8)	134 (0,5)
weltweit seltene Anomalien	740 (0,7)	337 (0,5)	403 (1,5)

	Gesamtzahl (Anteil %)	Zugewanderte Bevölkerung	Deutsche Bevölkerung
weltweit seltene Hb-Anomalien			
instabile Hämoglobine	194 (2,3)	51 (0,6)	143 (26,6)
HbM-Varianten	54 (0,6)	11 (0,1)	43 (8,0)
Hb Varianten mit Erythrozytosen (↑ O ₂ -Affinität)	47 (0,5)	5 (0,06)	42 (7,8)
Hb-Varianten mit falsch hohem HbA _{1c} (Hb Okayama etc.)	35 (0,4)	1 (0,01)	34 (6,3)
sonstige Varianten	410 (4,9)	269 (3,7)	141 (26,3)

Klinik, Diagnostik und Differenzierung der HbM-Anomalien

- Angeborene Zyanose mit autosomal-dominantem Erbgang
- Kein Verschwinden nach Gabe von Redoxfarbstoffen
- Analyse des Methämoglobinspektrums
- Hämoglobin-Elektrophorese und/oder -Chromatographie

	Boston	Iwate	Saskatoon	Hyde Park	Milwaukee
Struktur	$\alpha 58$ (E7) His → Tyr	$\alpha 87$ (F8) His → Tyr	$\beta 63$ (E7) His → Tyr	$\beta 92$ (F8) His → Tyr	$\beta 67$ (E11) Val → Glu
Anteil am Gesamt-Hb %	25–32	20–27	35–40	25–40	26–40
Hb g/dl	15	17	13–16	10–13	14–15
Retikulozyten ‰	12	10	8–32	40–60	10–20
O ₂ -Affinität	erniedrigt	erniedrigt	normal	normal	erniedrigt
KCN-Reaktivität	langsam unvollständig	langsam unvollständig	normal	langsam vollständig	normal
Dithionit-Reaktivität	langsam	langsam	normal	normal	normal
Hitzelabil?	nein	nein	ja	ja	ja
Klinik	Zyanose	Zyanose	Zyanose und kompensierte Hämolyse	Zyanose und kompensierte Hämolyse	Zyanose

Formen der Methämoglobinämie

Hereditäre Methämoglobinämien durch Hämoglobinvarianten

- (Instabile) Varianten mit erhöhter Spontanoxidation
- Oxidierende und/oder reduktionsresistente Hämoglobin-M-Anomalien

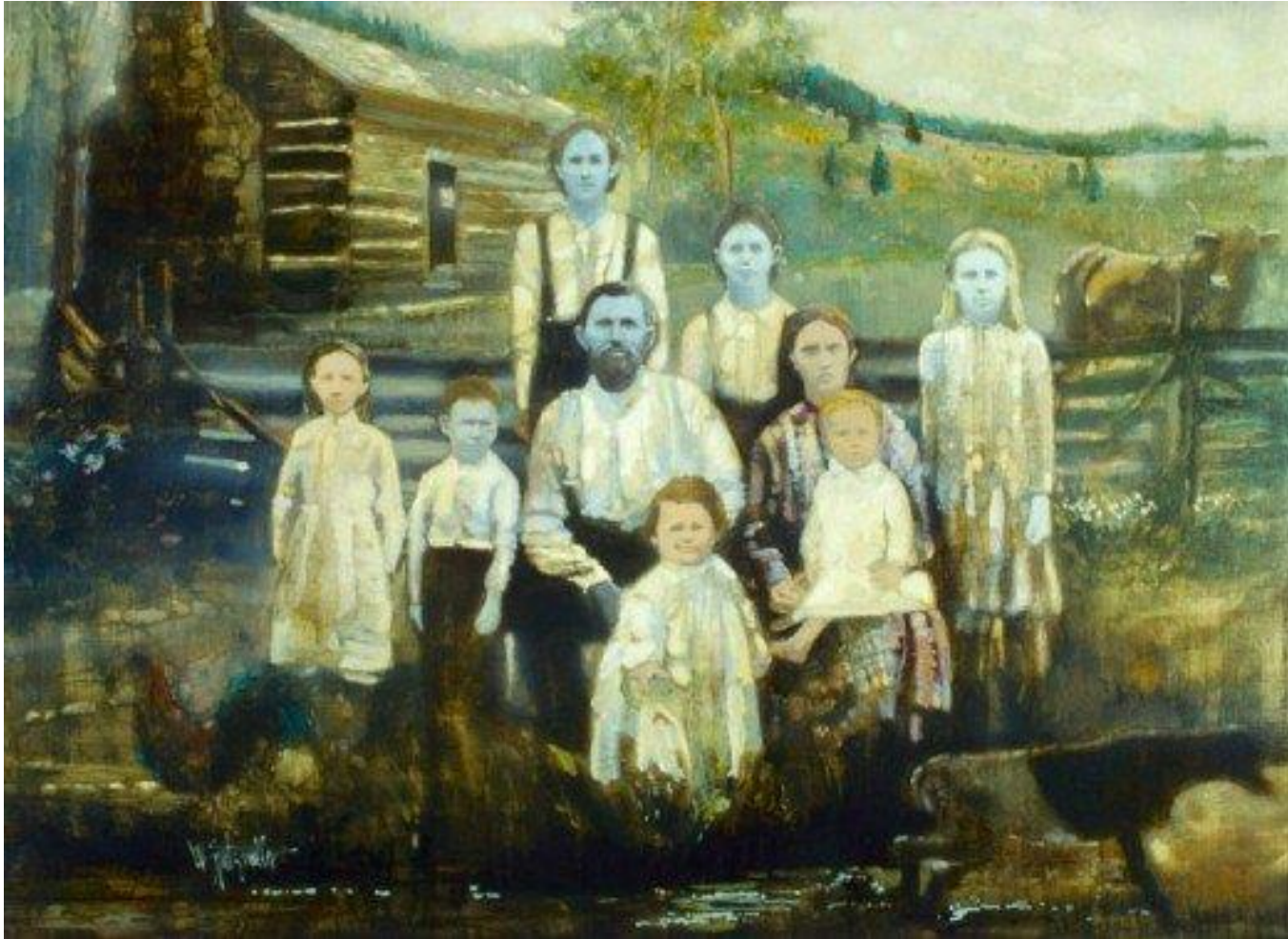
Hereditäre Methämoglobinämien durch Enzymdefekte

- Quantitative oder qualitative Störungen der Cytochrom-b₅-Reduktase
- Mangel an intrazellulärem Cytochrom b₅

Toxische Methämoglobinämien

- Fe²⁺-oxidierende Medikamente oder „Umweltgifte“

Familiäre Methämoglobinämie



Quelle: <https://owlcation.com/humanities/Blue-People-in-Kentucky-A-True-Story-of-a-Family-with-Blue-Skin>, abgerufen am 09.03.2019.

Universitätsklinikum Würzburg

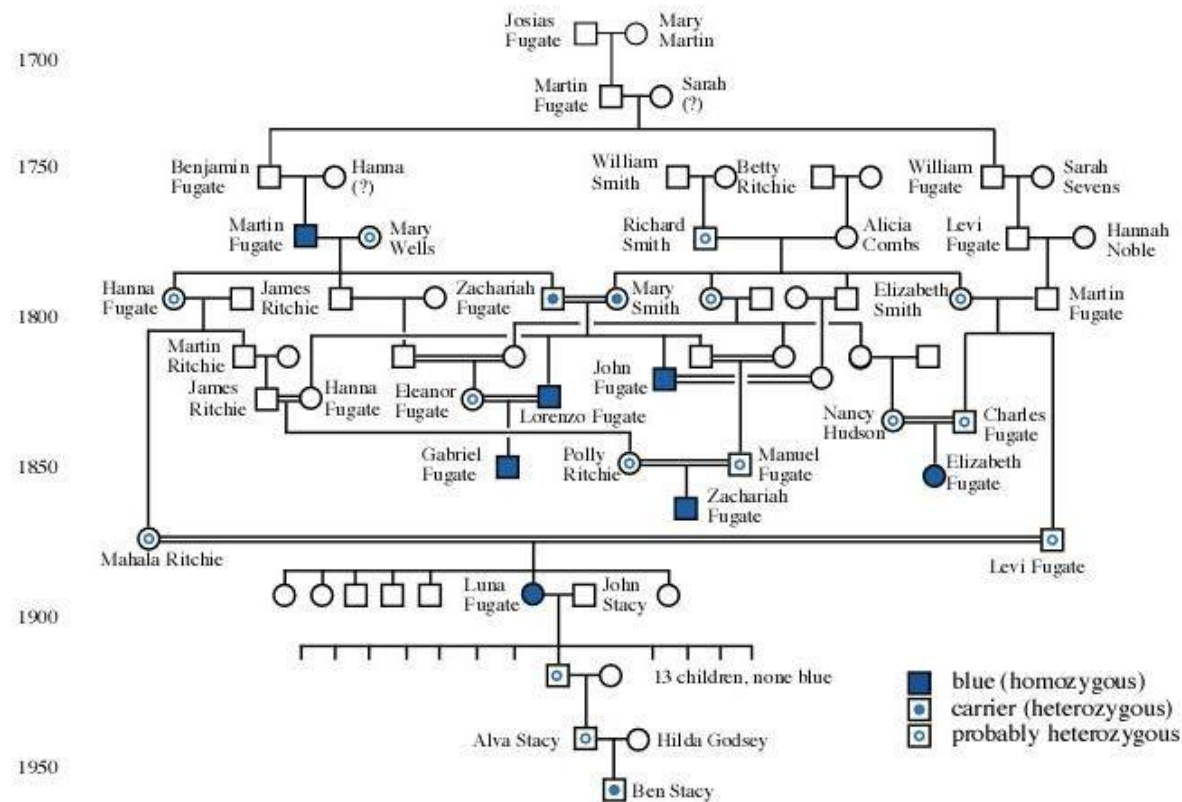


Stammbaum der Familie Fugate aus Kentucky

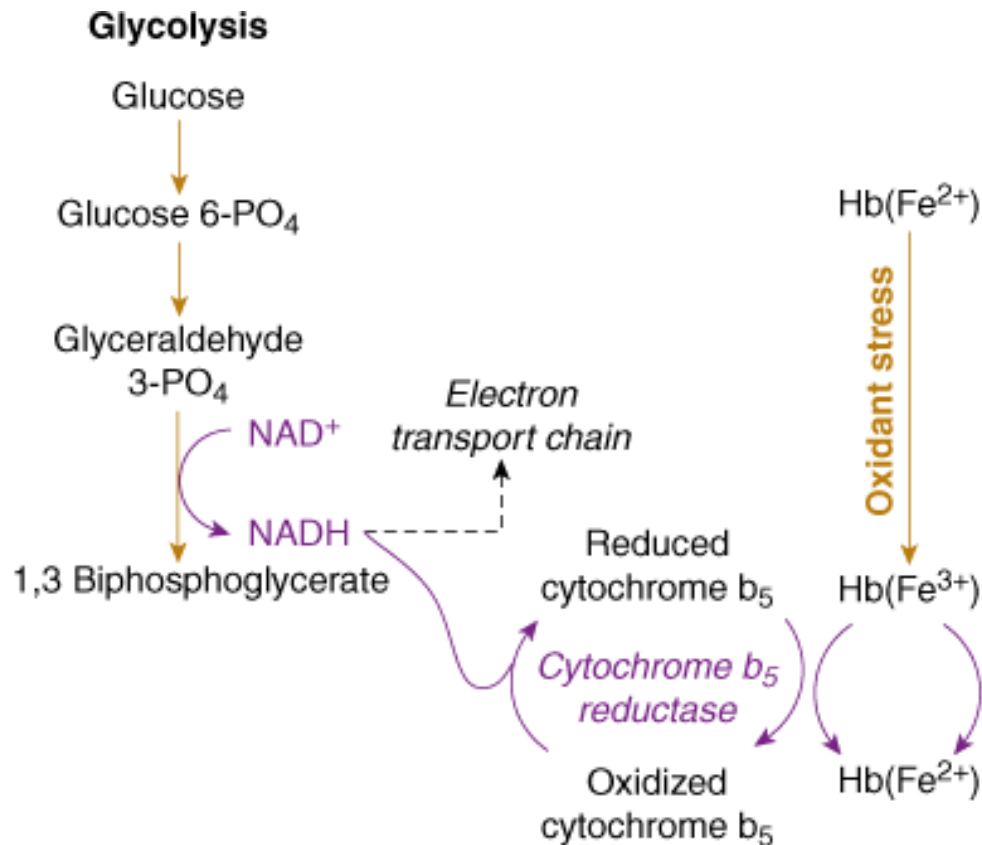
Pedigree of Methemoglobinemia

Pedigree information graciously provided by Mary D. Fugate, publisher of The Fugate Family Newsletter.

Pedigree of Hereditary Methemoglobinemia



Enzymatische Reduktion des Ferrihämoglobins



Aus Datenschutzgründen wurde die folgende Fallvorstellung für die Downloadversion gekürzt.

- Geburt eines eutrophen reifen Neugeborenen gesunder konsanguiner Eltern
- Zyanose innerhalb von Stunden nach Geburt
- Persistierende Zyanose und motorische Entwicklungsstörung mit vier Monaten
- Erste Vorstellung in hämatologischem Zentrum im Alter von 16 Monaten

- Schwere kombinierte Entwicklungsstörung bei tetraspastischer Zerebralparese (kein Sitzen, Greifen oder Sprechen, ungerichtetes Lächeln, Schreiphasen)
- Ausgeprägte Gedeihstörung (v. a. Erbrechen) und Mikrozephalie
- Korrelat in der kraniellen MRT im Alter von 5 und 16 Monaten (erweiterte Liquorräume, Myelinisierungsstörung und Corpus-callosum-Hypotrophie)
- SpO₂, Blutgasanalyse, Hämoglobinchromatographie und G6PD-Aktivität normal
- MetHb kontrolliert 35 %
- Beginn einer Therapie mit Vitamin C (1 g/Tag) und Riboflavin (40 mg/Tag)
- Reduktion von MetHb auf 12 %

- Fehlende Aktivität der Cytochrom-b5-Reduktase (Diaphorase 1)
- Nachweis einer bislang unbekannte homozygoten Variante Arg218Gly in *DIA1*
- Speziesübergreifende hochkonservierte Aminosäureposition

P00387 NC5R_HUMAN	RNKHSA R FKLWYTLD R APEAWDYGGQGFVNEEMIRDHLPPPEEEPLVLMCGPPPM
P07514 NC5R_BOVIN	RNEHSA R FKLWYTVD K APEAWDYSQGQGFVNEEMIRDHLPPPEEEPLVLMCGPPPM
Q9DCN2 Maus	RNEHSA R FKLWYTVD K APDAWDYSQGQGFVNEEMIRDHLPTPGEEPLILMCGPPPM
P20070 NC5R_RAT	RNEHSS R FKLWYTVD K APDAWDYSQGQGFVNEEMIRDHLPPPGEETLILMCGPPPM
O16521 C.elegans	AKEHPTRFRVWYTVD R PPVMWSYSSGFINDSMIKENLFPPGDDSAVLLCGPPPM
Q9I7R1 D.melanogaster	AQKH P DQFKIWYTVD K ANEGWQYSVGFINEEMIAAHLPAKDDTIVLLCGPPPM
Q9DEQ7 G.gallus (Huhn)	AKRH P DQVRLWYTLD R PPQDWKYSSGFVTADMIKTHLPPPGGETLILMCGPPPM

- Kodierung für defekte membrangebundene Isoform des Enzyms in somatischen Zellen
- Diagnose einer hereditären Methämoglobinämie Typ II

NADH-Diaphorase-Test (Detektion via Abnahme der NADH-Fluoreszenz)

0 —————> 90 Minuten

Negativkontrolle



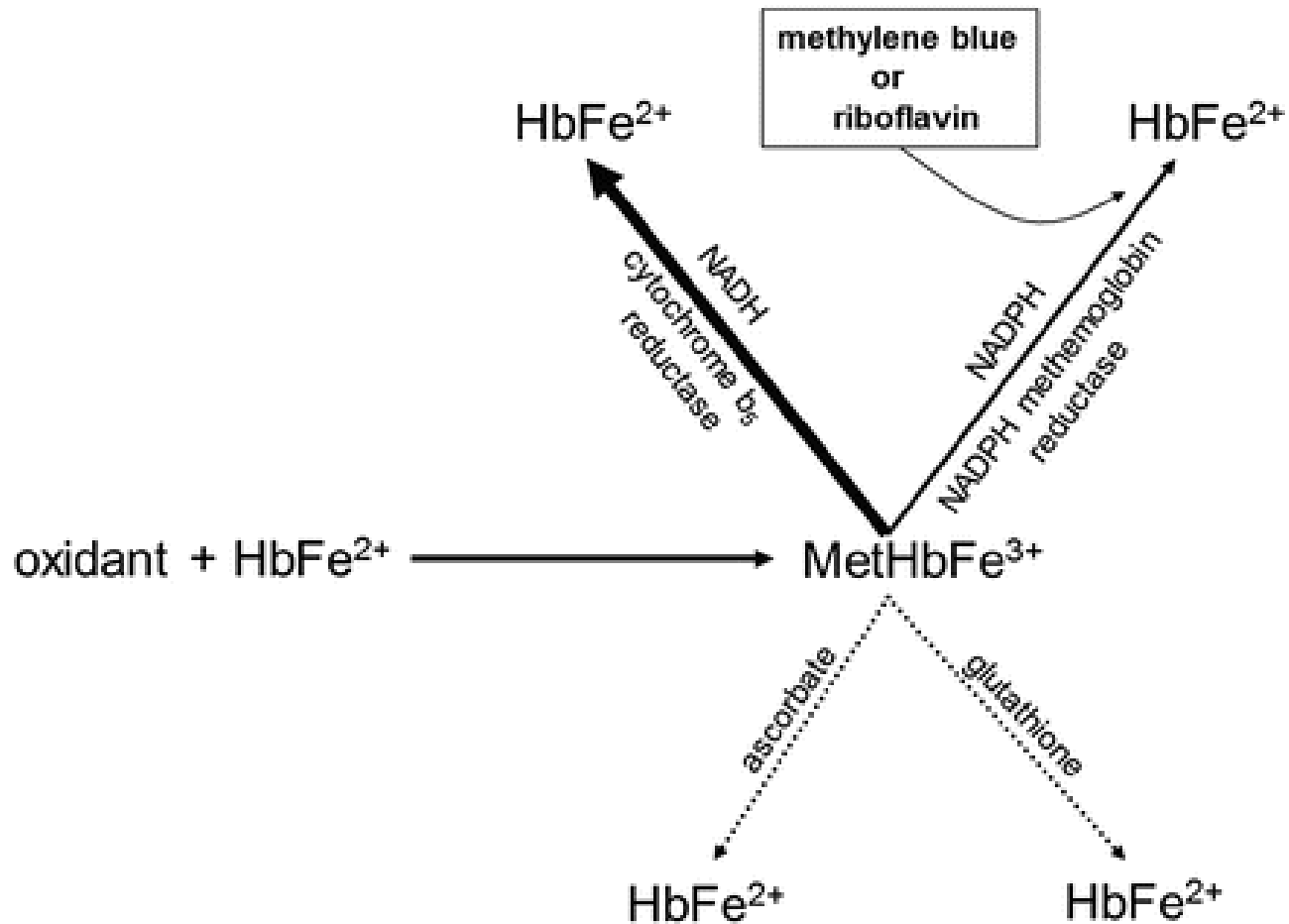
Mutter (Kontrolle)



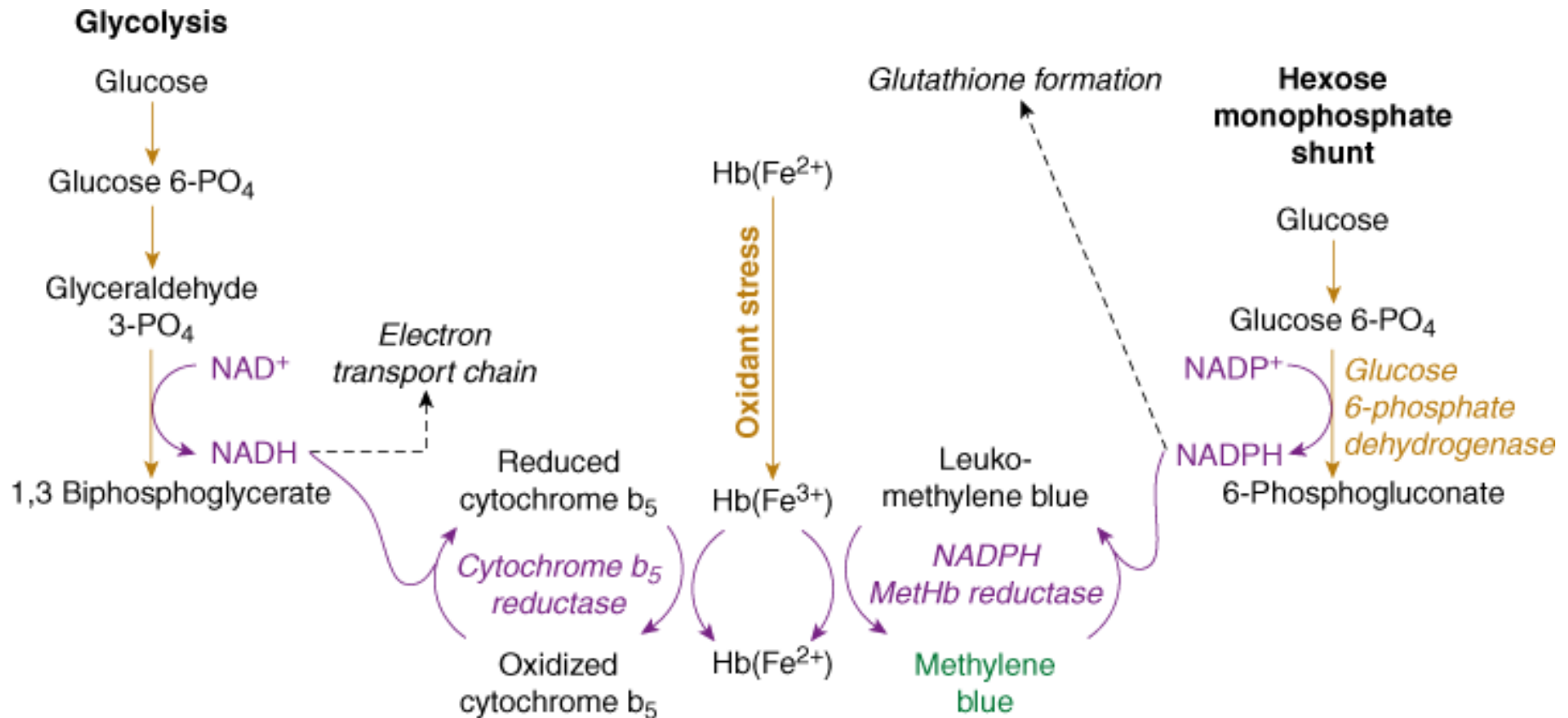
Patientin (Indexfall)



Therapie der enzymopenischen/toxischen Methämoglobinämien



Wirkmechanismus von Methylenblau



Formen der Methämoglobinämie

Hereditäre Methämoglobinämien durch Hämoglobinvarianten

- (Instabile) Varianten mit erhöhter Spontanoxidation
- Oxidierende und/oder reduktionsresistente Hämoglobin-M-Anomalien

Hereditäre Methämoglobinämien durch Enzymdefekte

- Quantitative oder qualitative Störungen der Cytochrom-b₅-Reduktase
- Mangel an intrazellulärem Cytochrom b₅

Toxische Methämoglobinämien

- Fe²⁺-oxidierende Medikamente oder „Umweltgifte“

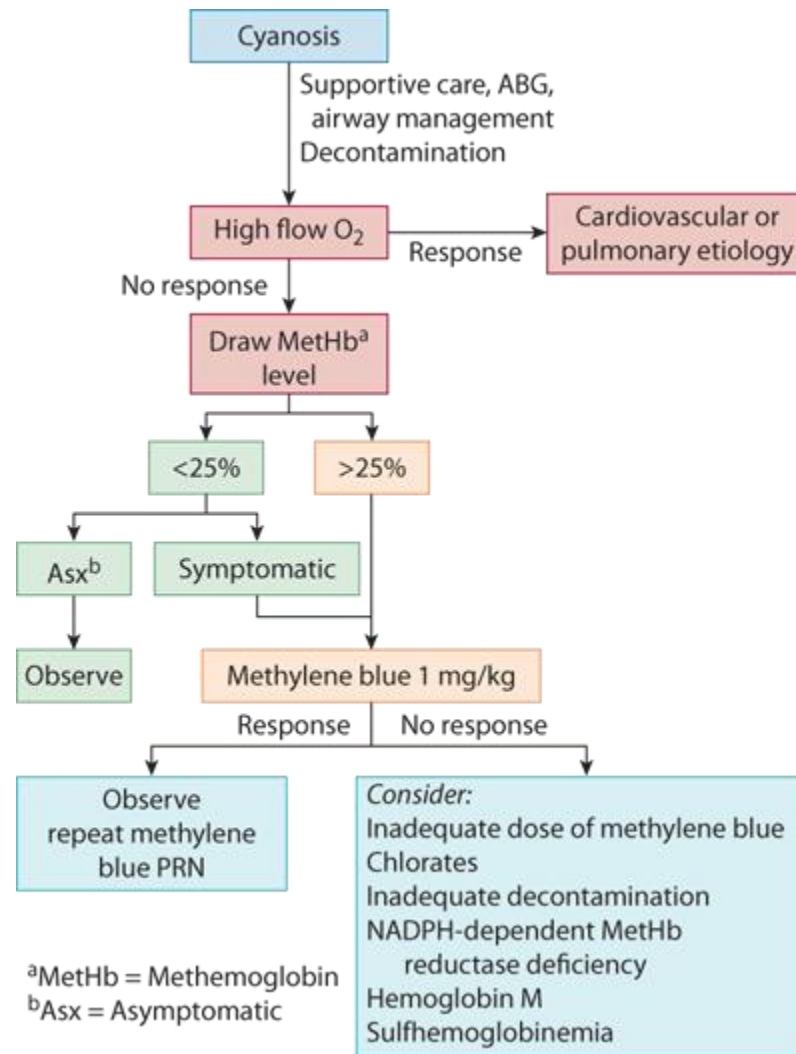
Aus Urheberrechts- und Datenschutzgründen wurde die Fallvorstellung zu einem Neugeborenen mit toxischer Methämoglobinämie für die Downloadversion entfernt.

Cave!

- Eutectic Mixture of Local Anaesthetics als Lokalanästhetikum
- Gefahr der toxischen Methämoglobinämie bei Neugeborenen!



Therapie



- Bei MetHb > 40 % (Neugeborene > 10–20 %) Methylenblau 1–2 mg/kg i. v., ggf. Wiederholung nach 30 min
- Bei schweren Intoxikationen an Austauschtransfusion denken!
- Bei chronischer Methämoglobinämie tägliche Gabe von Vitamin C, Riboflavin und/oder Methylenblau (Ziel: MetHb $\leq$ 10 %)
- Bei Therapieversagern an G6PD-Mangel denken!

- Methämoglobine (Hämoglobin M) und Cytochrom-b5-Reduktase-Mangel sind sehr selten.
- Frühere Diagnosestellung wegen eingeführtem Pulsoxymetriescreening
- Normale Hämoglobinchromatographie schließt Hämoglobin M nicht aus!
- Toxische Formen sind selten, nehmen aber wieder zu (ambulante Versorgung)!
- Blutgasanalysebogen vollständig lesen!
- Irreführende SpO₂-Messung, im Zweifelsfall Blutgasanalyse oder CO-Oximeter!
- Bei hämatologischen und neurologischen Manifestationen an Erythrozyten-erkrankungen denken!