

Der kleine Fall aus der Neonatologie: Stockfisch und blaue Lippen

A Short Neonatologic Case Report: Salt Cod and Blue Lips

Einleitung

Ursache einer postnatalen Zyanose sind meist pulmonale Krankheitsbilder wie eine respiratorische Anpassungsstörung oder ein Atemnotsyndrom. Auch angeborene Herzfehler oder ein Amnioninfektionssyndrom müssen differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden. Wir berichten hier über eine seltene Ursache einer neonatalen Zyanose, nämlich eine kongenitale Methämoglobinämie (Met-Hb-ämie) aufgrund einer Hämoglobinanomalie (Hb-Anomalie).

Methämoglobin (Met-Hb) entsteht, wenn das zweiwertige Eisen (Fe^{2+}) des Hämoglobinmoleküls zu dreiwertigem Eisen (Fe^{3+}) oxidiert wird. Oxidierende Substanzen sind Wasserstoffperoxid (H_2O_2), Nitritverbindungen (Salze und Ester der Salpetrigen Säure) und aromatische Amino- und Nitroverbindungen. Der Met-Hb-Anteil im menschlichen Blut liegt normalerweise < 1,5 %. Die NADH-abhängige Met-Hb-Reduktase (synonym: NADH-Cytochrom-b₅-Reduktase (CB5R)) nimmt bei der ständigen Reduktion von Met-Hb zu Hämoglobin eine entscheidende Rolle ein.

Mit zunehmendem Met-Hb-Anteil wird die O₂-Affinität des verbleibenden Hämoglobins stärker, sodass es zu einer Linksverschiebung der O₂-Bindungskurve und einer reduzierten Abgabe von O₂ ins Gewebe kommt. Außerdem ist Met-Hb nicht in der Lage, O₂ zu binden, sodass die Sauerstofftransportkapazität abnimmt. Beide Mechanismen bewirken synergistisch die Gewebehypoxie mit den entsprechenden klinischen Symptomen. Ab einem Met-Hb-Anteil von 10 % kommt es zu einer sichtbaren Zyanose, ab 30 % zu Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Übelkeit und Erbrechen, Tachykardie, metabolischer Azidose, Dyspnoe und Somnolenz. Der Tod tritt bei Konzentrationen von 60–80 % ein. Met-Hb-haltiges Blut hat eine charakteristisch schokoladenbraune Farbe (Umbreit J, Am J Hematol 2007; 82: 134–144).

Viele Medikamente können eine Erhöhung des Met-Hb-Spiegels induzieren. Dazu gehören insbesondere Lokalanästhetika wie

z. B. Bupivacain, Stickstoffmonoxid (NO), Rasburicase und Sulfonamide. Die Erythrozyten von Säuglingen sind gegenüber Met-Hb-bildenden Oxidantien besonders sensibel, da die Aktivität der CB5R zum Zeitpunkt der Geburt nur 50 % der Aktivität im Alter von 3 Monaten beträgt (Ross JD, Blood 1963; 21: 51–60). Neben den erworbenen Met-Hb-ämien existieren seltene hereditäre Formen. Ihnen liegen entweder eine Hb-Anomalie (alle Ketten (α , β , γ) können betroffen sein) oder ein Enzymdefekt der CB5R (Cytochrom-b₅-Reduktase-Mangel, synonym: NADH-Diaphorase-Mangel) zu Grunde. Wir berichten hier über eine Met-Hb-ämie als Folge einer Hb-Anomalie mit der Bezeichnung Hb-FM-Osaka.

Falldarstellung

Das kleine Mädchen kam bei pathologischem CTG und grünem Fruchtwasser (Blasensprung 5 Stunden vor Geburt) nach 40 4/7 Schwangerschaftswochen per Sectio zur Welt. Die Sectio erfolgte in Spinalanästhesie. Als Anästhetikum wurden 8 mg Bupivacain appliziert. Die postnatale Adaptation verlief unkompliziert (APGAR 9/10/10, NapH 7,38), Geburtsgewicht, Länge und Kopfumfang waren mit 3180 g, 50 cm bzw. 33 cm im unteren Normbereich (P 5–20). Bei der Mutter (41 J.) war ein allergisches Asthma bekannt. Die Schwangerschaft wurde durch einen Gestationsdiabetes kompliziert. Beim Vater (gebürtig aus Spanien) musste wenige Tage nach seiner eigenen Geburt eine Austauschtransfusion durchgeführt werden. Die Ursache war nach Angaben des Vaters der übermäßige Verzehr von Stockfisch durch seine Mutter in der Schwangerschaft gewesen.

30 Min postnatal fiel bei dem Neugeborenen eine Zyanose auf, die pulsoxymetrisch gemessene Sättigung (SpO_2) betrug 72 %. Die körperliche Untersuchung war bis auf die Zyanose unauffällig, es lagen keine Tachydyspnoe oder ein Herzgeräusch vor. Weder die Atemunterstützung mittels CPAP noch eine Sauerstoffgabe (FiO_2 max. 1,0) führten zu einem Anstieg der SpO_2 . Ra-

diologisch imponierten beidseits regelrecht belüftete Lungen. Echokardiografie und Schädelsonografie waren unauffällig. Eine Infektion wurde ausgeschlossen. In der CO-Oximetrie ließ sich ein Met-Hb-Anteil von 9,7 % nachweisen. Es wurde eine Met-Hb-Bestimmung bei der Mutter veranlasst, der Wert war 24 Stunden postpartal 5,4 %. Somit wurde der V.a. eine medikamentös induzierte, erworbene Met-Hb-ämie gestellt.

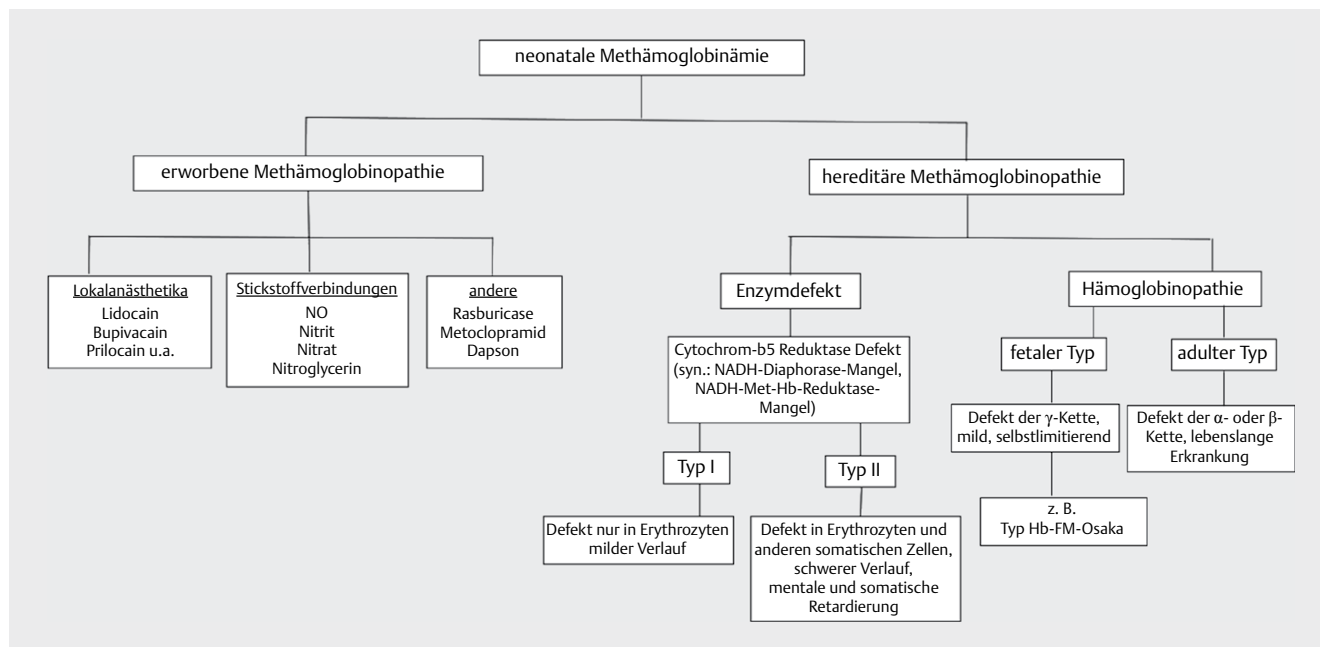
Während sich bei der Mutter der Met-Hb-Spiegel rasch normalisierte, fiel er beim Neugeborenen nur langsam und minimal (siehe ► **Abb. 1**). Deswegen wurde die Diagnostik erweitert. Die Messung der CB5R ergab mit $5,8 \text{ IU} \times \text{gHb}^{-1}$ einen Normwert (Bereich bei Säuglingen: $9,6 \pm 3,85$). Bei der Sequenzierung des vollständigen Cytochrom-b₅-Gens fanden sich keine Auffälligkeiten. Damit war eine Met-Hb-ämie aufgrund eines Enzymdefektes ausgeschlossen. Als nächstes erfolgten die Sequenzierungen der Globin-Gene bei Eltern und Kind. Bei Vater und Tochter konnte die gleiche Mutation im Exon 2 des G γ -Gens nachgewiesen (G γ 63 CAT > TAT) und die Diagnose einer heterozygoten Hb-Anomalie mit der Bezeichnung Hb-FM-Osaka gestellt werden. Die diagnostischen Blutabnahmen in Verbindung mit einem relativ niedrigen postnatalen Hb führten zu einer relevanten Anämie, die am 22. Lebens-tag eine Bluttransfusion erforderlich machte. Nach 10 Wochen hatte sich der Met-Hb-Anteil beim Kind normalisiert. ► **Abb. 1** zeigt die zeitliche Dynamik der relevanten Parameter.

Diskussion

In dem vorliegenden Fall kam es direkt postnatal zu einer persistierenden Zyanose. Durch die CO-Oximetrie konnte die Diagnose „Methämoglobinämie“ gestellt werden. Bei der CO-Oximetrie wird die Lichtabsorption des Hämoglobins bei 4 verschiedenen Wellenlängen gemessen, die jeweils charakteristisch für Deoxyhämoglobin, Oxyhämoglobin, Carboxyhämoglobin und Met-Hb sind. Met-Hb absorbiert Licht

► **Tab. 1** Übersicht über Defekte der α -, β - und γ -Ketten.

Defekte der α -Kette	Defekte der β -Kette	Defekte der γ -Kette
<ul style="list-style-type: none"> - Hb M Iwate - Hb M Boston - Hb M Yantai 	<ul style="list-style-type: none"> - Hb M Saskatoon - Hb M Milwaukee - Hb M Hyde Park - Hb M Ratnagiri 	<ul style="list-style-type: none"> - Hb FM Osaka - Hb FM Fort Ripley - Hb FM Circleville - Hb FM Cincinnati - Hb FM Tomas River - Hb FM Visseu



► **Abb. 2** Differenzialdiagnosen der Methämoglobinämien

wurde mit dem übermäßigen Verzehr von Stockfisch seitens der Mutter begründet. Stockfisch enthält viel Pökelsalz und damit einen hohen Anteil an Nitrit. Offensichtlich hatte man damals die Met-Hb-ämie erkannt, nicht aber die hauptsächlich zugrunde liegende Ursache. Wie auch - die Hb-Anomalie vom Typ Hb-FM-Osaka war zum damaligen Zeitpunkt noch unbekannt.

Kernaussagen

- Die Methämoglobinämie ist eine seltene Differenzialdiagnose einer neonatalen Zyanose
- Eine Methämoglobinämie kann erworben (z. B. Lokalanästhetika) oder hereditär (CB5R-Mangel oder Hämoglobin-Anomalie) sein
- Eine Therapie mit Methylenblau ist ab Konzentrationen von 15–20 % indiziert, aber nur bei der erworbenen bzw. durch einen Enzymmangel bedingten Met-Hb-ämie sinnvoll.

Stellungnahme zur Autorenschaft

As head of Department, she was mainly responsible for the examination und treatment of the patient, B. Bohnhorst As cardiologist on the pediatric intensive care unit, the patient was submitted under his watch and he paved the way for further examinations and treatment, Ch. Happel. As resident, he attended to the patient on a daily basis and wrote this case report, M. Lange.

Autoren

Bettina Bohnhorst¹, Christoph M. Happel², Matthias Lange³

Institute

- 1 Department of pediatric pneumology, allergology and neonatology, Hanover Medical School
- 2 Department of pediatric Cardiology and pediatric intensive care, Hanover Medical School

Korrespondenzadresse

Dr. Matthias Lange
Klinik für Pädiatrische Pneumologie,
Allergologie und Neonatologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel.: +49/511/5328 895,
Fax: +49/511/5323 895
langemat584@gmail.com

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0750-5882>
Klin Padiatr 2018; 230: 336–338
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart ·
New York
ISSN 0300-8630