

L'**emoglobina** subisce una costante trasformazione in una forma ossidata, un processo noto come **autossidazione**. Il ferro ferroso eme (Fe^{++}) del gruppo protesico si trasforma spontaneamente in una forma ferrica ossidata (Fe^{+++}).

La conversione di alcune o tutte e quattro le specie di ferro dallo stato ferroso ridotto (Fe^{++}) allo stato ferrico ossidato (Fe^{+++}), causa una diminuzione della capacità di trasporto dell'ossigeno nell'emoglobina circolante. L'emoglobina in questo stato di ossidazione viene chiamata **metaemoglobina**.

L'aumento dei livelli di metaemoglobina (metaemoglobinemia), è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita.¹

In circostanze normali, una piccola quantità di **ferro si ossida allo stato ferrico [Fe^{+++}] durante la normale somministrazione di ossigeno ai tessuti**. La presenza del ferro nello stato ferrico [Fe^{+++}] determina cambiamenti allosterici (strutturali) nella molecola. Questo spostamento porta ad una maggiore affinità del ferro ferroso per l'ossigeno e quindi a **un ridotto rilascio di ossigeno nei tessuti**. Il risultato finale di questi cambiamenti è una diminuzione dell'apporto di ossigeno che porta all'**ipossia tissutale**.²

Una prima via per il mantenimento dei livelli di metaemoglobina inferiore all'1% si realizza attraverso l'azione dell'enzima *citocromo-b5 reduttasi*. La *citocromo-b5 reduttasi* utilizza il NADH per ridurre la metaemoglobina in emoglobina funzionale.³

La metaemoglobinemia si verifica quando la capacità della *citocromo-b5 reduttasi* è sopraffatta dallo **stress ossidativo** indotto. Il risultato è un **aumento delle concentrazioni di metaemoglobina** che porta alla metaemoglobinemia.

La presentazione clinica della metaemoglobinemia si basa su uno spettro di malattie associato a **cianosi, pallore, affaticamento, debolezza, mal di testa, depressione del sistema nervoso centrale, acidosi metabolica, convulsioni, aritmie, coma e morte**. Il grado di gravità dei sintomi è multifattoriale e **dipende dalla percentuale di metaemoglobina** del paziente, dalla velocità con cui la metaemoglobina è stata accumulata, **dalla capacità dell'individuo di eliminarla** intrinsecamente e dallo stato di salute di base del paziente. Anche la durata e l'entità dell'esposizione a un agente ossidante possono avere un ruolo.⁴

1 John T. Ludlow, Richard G. Wilkerson, Thomas M. Nappe. Methemoglobinemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2023 Aug 28.

2 Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. Ann Emerg Med. 1999 Nov;34(5):646-56.

3 Skold A, Cosco DL, Klein R. Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. South Med J. 2011 Nov;104(11):757-61.

4 John T. Ludlow, Richard G. Wilkerson, Thomas M. Nappe. Methemoglobinemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2023 Aug 28.

Nella persona altrimenti sana, la cianosi può essere clinicamente evidente con una metaemoglobina pari al 10%.⁵ L'aspetto classico del "sangue marrone cioccolato" può essere presente fino al 15%. Quando la percentuale di metaemoglobinemia si avvicina al 20%, il paziente può avvertire ansia, stordimento e mal di testa. A livelli di metaemoglobina del 30-50% possono verificarsi tachipnea, confusione e perdita di coscienza. Avvicinandosi al 50%, il paziente è a rischio di convulsioni, aritmie, acidosi metabolica e coma. Livelli superiori al 70% sono spesso fatali.⁶

Una seconda via alternativa per la riduzione della metaemoglobina è attraverso la funzione dell'**enzima NADPH dipendente, chiamato NADPH-MetHb reduttasi**. La *NADPH-MetHb reduttasi* **utilizza il NADPH che si forma attraverso l'azione dell'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD)**.⁷ **Il deficit congenito di glucosio 6-fosfato deidrogenasi (G6PDH) è noto anche come favismo.**

Il favismo determina una **sofferenza degli eritrociti** che rende queste cellule molto più suscettibili all'ossidazione e alla lisi.

La carenza di G6PDH ha notevoli svantaggi per i soggetti colpiti (**debolezza, facile stancabilità, ecc.**)»⁸

Va chiarito che il NADH non cura il favismo, ma mantiene libera l'**unica via di riduzione della metaemoglobina nelle persone affette da favismo**, quella dipendente dall'enzima *citocromo-b5 reduttasi* che **dipende proprio dal NADH**.

5 Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. Ann Emerg Med. 1999 Nov;34(5):646-56.

6 Wilkerson RG. Getting the blues at a rock concert: a case of severe methaemoglobinaemia. Emerg Med Australas. 2010 Oct;22(5):466-9.

7 Curry S. Methemoglobinemia. Ann Emerg Med. 1982 Apr;11(4):214-21.

8 https://online.scuola.zanichelli.it/percorsibiochimica/files/2011/12/Scheda0704_StefaniTaddei.pdf