

Data de Submissão: 20/06/2017  
Data de Aprovação: 27/06/2017

CASO INTERACTIVO

## Dos pacientes de diferentes edades con convulsiones. ¿cuál es su diagnóstico? Parte I

### *Two patients of different age groups presented convulsions. What is the diagnosis? Part I*

Aline de Souza Mendes<sup>1</sup>, Larissa Costa de Oliveira Pessin<sup>1</sup>, Joyce Marques da Suiiva Alves<sup>1</sup>, Juliana Silveira Barreto<sup>1</sup>, Alexandre Arêdo Castiglione<sup>2</sup>, Adriana Paiva de Mesquita<sup>3</sup>, Danielle Christian de Arruda Costa<sup>4</sup>

#### Paciente con 2m de edad, sexo femenino

Historial de crisis convulsivas en el periodo neonatal, siendo internada en la Unidad de tratamiento intensivo (UTI) por 27 días, presentando dos episodios de infección del trato urinario y sepsis.. Tres días después del alta, fue internada nuevamente en la UTI debido a somnolencia permaneciendo 32 días.

Madre con historial de 3 gestaciones y 3 partos. Realizó prenatal con 8 consultas en la Clínica de la Familia, iniciado en el 1º mes. Serologías maternas negativas (SIC) y relato de infección del trato urinario en el 2º trimestre y preeclampsia el último mes de gestación. Niega tabaquismo y etilismo durante el periodo de gestación.

Nació de parto cesáreo, a término (40 semanas). APGAR 9/10. Peso de nacimiento 3330g, largo de 47 cm y perímetro cefálico de 34 cm.

1. ¿Cuáles son los principales disturbios metabólicos causadores de convulsiones neonatales?

- A) Hipomagnesemia e hipocalcemia
- B) Hiponatremia e hipoglucemia
- C) Hipernatremia e hipomagnesemia
- D) Hipernatremia e deficiencia de piridoxina
- E) Hipoglucemia e hipocalcemia

- En el niño la edad en que más ocurren convulsiones es el periodo neonatal.
- Las convulsiones neonatales pueden tener manifestaciones sutiles como apnea, desviación

sustentada de la mirada, movimientos masticatorios, movimiento de pedaleo<sup>1</sup>.

- Movimientos clónicos focales son frecuentemente asociados a la lesión estructural subyacente<sup>1</sup>.
- La gran mayoría de los casos de convulsiones neonatales es causada por encefalopatía hipóxica isquémica, infecciones intracraneales, malformaciones congénitas cerebrales, eventos cardiovasculares y disturbios metabólicos, principalmente la hipoglucemia y la hipocalcemia<sup>1</sup>.
- Otras causas metabólicas de convulsiones neonatales son la hipomagnesemia y la deficiencia de piridoxina. Los errores innatos del metabolismo son causas raras, pero el diagnóstico y tratamiento precoz es fundamental para salvar la vida y mejorar el pronóstico<sup>1</sup>.

2- ¿Qué condiciones clínicas pueden estar asociadas a la hipoglucemia?

- A) Diarrea grave
- B) Sepsis
- C) Malaria
- D) Coqueluche
- E) Todas las respuestas de antes

- La hipoglucemia puede ocurrir en lactantes y niños con diarrea grave. Es poco común en pacientes previamente

<sup>1</sup> Residente de Pediatría do Hospital Municipal Jesus.

<sup>2</sup> Médico Pediatra e Especialista em Medicina de Adolescentes Do Hospital Municipal Jesus.

<sup>3</sup> Pneumologista e Alergista do Hospital Municipal Jesus. Professora Auxiliar da Disciplina de Saude da Criança e Adolescente da Universidade Estacio de Sá.

<sup>4</sup> Endocrinopediatra do Hospital Municipal Jesus.

#### Dirección:

Joyce Marques da Silva Alves.

Hospital Municipal Jesus. Rua Oito de Dezembro, nº 717, Maracanã, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 20550-200.

sanos con gastroenteritis viral, excepto tras un periodo de ayuno intenso. En pacientes desnutridos graves que presentan diarrea intensa como la de la cólera o de brotes de Shigella, la hipoglucemia es una situación de riesgo.

- En la desnutrición grave la hipoglucemia es consecuencia de los siguientes factores:
- Reducción acentuada de los sustratos de gluconeogénesis como la alanina y el lactato
- Disminución de la capacidad de producción de glucosa a partir de la gluconeogénesis
- Niveles reducidos de fuentes energéticas alternativas como las cetonas y el lactato.
- La hipoglucemia puede ser una forma de presentación de la sepsis, principalmente en la meningococcemia. Trabajos experimentales sugieren que en la fase inicial de la sepsis ocurre hiperglucemia, seguida de hipoglucemia, consecuencia de la mayor captación de glucosa por múltiples órganos y que se puede ampliar por citocinas como el factor de necrosis tumoral<sup>2</sup>.
- Hipoglucemia puede ocurrir en alrededor de 1/3 de los niños con malaria grave, estando asociada a una mayor mortalidad. Los niveles de insulina están reducidos mientras el nivel de sustratos como cetonas, lactato y alanina está elevado sugiriendo deficiencia de gluconeogénesis. Además, antimaláricos, principalmente la quinina, pueden agravar la hipoglucemia debido a su capacidad de estimular la liberación de insulina<sup>2</sup>.
- En los casos de coqueluche, la ocurrencia de hipoglucemia ha sido observada repetidamente. Evidencias obtenidas con investigación en animales sugieren que se trata de hipoglucemia hiperinsulinémica y no simplemente un efecto del ayuno. Aunque haya relatos de que niveles de insulina estén aumentados tras vacunación, ningún caso de hipoglucemia post-inmunización fue documentado<sup>2</sup>.

En la internación, la madre relató que la lactante presentaba, hace 1 semana, al menos dos episodios diarios de hipoglucemia (HGT variando entre 21mg/dl y 52mg/dl), que mejoraban después de uso de corticoide (sic) y alimentación (fórmula infantil), alcanzando valores de 90 a 135mg/dl. Los episodios se hacen más frecuentes en el transcurso de esa semana. Refirió que la lactante no presentaba síntomas de hipoglucemia, siendo la misma dosificada de 6/6 horas. Presentaba dificultad de succión y, por eso era alimentada con biberón (sic). A la llegada al hospital se verificó la glucemia con resultado de 92mg/dl.

**H. Desarrollo:** Test del piecito ampliado normal, selección auditiva y test del ojito no realizados. Sonrió y sustentó la cabeza a los 2 meses. Presenta dificultad de succión y déficit motor en la mano izquierda.

**H. Vacunal:** Posee libreta del niño con última consulta 24 días antes de la admisión en nuestro hospital y vacunación actualizada.

**H. Alimentar:** Amamantamiento mixto hasta el 1º mes de vida y posteriormente pasó a utilizar fórmula infantil exclusiva. Actualmente en uso de Nestogeno I, 80ml de 2/2 horas.

**H. Familiar:** Padres y dos hermanos saludables. Abuela materna diabética.

**H. Social:** Vive con madre, padre y 2 hermanos en casa alquilada, con agua canalizada y saneamiento básico. Ambiente familiar tranquilo. Madre con 35 años, ama de casa, estudió hasta 1º año de la Enseñanza Secundaria. Padre con 38 años, pintor, estudió hasta la 8ª serie de la enseñanza primaria.

### Examen físico en la admisión

Antropometría: Peso 5200g (puntaje Z0), Largo 63,5cm (puntaje Z3), PC 37cm (puntaje Z-1).

Signos Vitales: Tax 36°C, FC 128bpm, FR 44irpm, PA no verificada, SatO<sub>2</sub> 99%.

Ectoscopia: Facies cushingoide, aumento de la vascularización facial y presencia de gibosidad.

Cabeza y Cuello: Fontanela anterior normotensa, midiendo 2X2cm.

Auscultación cardíaca y respiratoria normales.

Abdomen: Ausencia de visceromegalia..

Genital: Típico del sexo femenino, sin alteraciones.

Sistema linfático y sistema locomotor sin alteraciones.

Marca cicatricial de disección en miembro superior derecho.

Sistema Nervioso y Psiquismo: Menor atenta al medio, movimiento activo. Sostiene la cabeza. Reflejos de prensión palmoplantar y moro presentes. Succión débil.

### Exámenes de laboratorio

Parámetro	27/01/2015	10/02/2015	Valor de Referencia
Hematíes	2,88x10 <sup>6</sup>	3,21x 10 <sup>6</sup>	3,50-5,10 x 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	9,6g/dl	10,4g/dl	9,5-12,5 (g/dl)
Hematócrito	27	29,1	32-44 (%)
Glucosa	28mg/dl	50mg/dl	70-99 mg/dl
Péptido C	5,34	6,12	1,10-4,40
Insulina	11,1	10,2	1,9-23,0
Cortisol	0,4	7,5	6,7-22,6
Amoníaco	-	48	16-53
Ácido láctico	42,1	10	4,5-19,8

EAS de orina normal.

A la noche de la internación, presentó dificultad de aceptación de la dieta y HGT = 38mg/dl, siendo necesaria paso de sonda nasoyeyunal para mantener nutrición adecuada.

Solicitados exámenes complementarios para diagnóstico diferencial

Amoníaco, Ácido Láctico, Galactose-1, Fosfato Uridiltransferasa);

T4L y TSH

GH, Cortisol, Sustancias Reductoras en la Orina, Glicemia, Insulina, Gasometría Venosa, Glucagón;

Solicitadas también opiniones de la Endocrinología, Gastroenterología, Fonoaudiología y Neurología.

USG transfontanelar y abdominal sin alteraciones.

ECO sin alteraciones.

3- La mayoría de los casos de hipoglucemia hiperinsulinémica (HH) tiene las primeras manifestaciones:

- A) en el periodo neonatal
- B) en el lactante
- C) en el preescolar
- D) en el escolar
- E) en el adolescente

La hipoglucemia hiperinsulinémica es la causa más común de hipoglucemia persistente en niños y adultos. En los adultos la hipoglucemia hiperinsulinémica frecuentemente es un trastorno adquirido decurrente de neoplasia secretora de insulina, mientras en el niño es generalmente causada por hiperinsulinismo congénito. El hiperinsulinismo puede ser transitorio o persistente/recurrente.<sup>3</sup>

La hipoglucemia hiperinsulinémica transitoria en general se resuelve espontáneamente en días o meses. Frecuentemente es secundaria a la *diabetes mellitus* materna, retardo del crecimiento intrauterino, asfixia perinatal o uso materno de drogas como las sulfonilureas e infusiones de glucosa intravenosa durante el trabajo de parto<sup>4</sup>.

El hiperinsulinismo congénito (HIC), otrora denominado hipoglucemia idiopática del lactante y nesidioblastosis, es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en el niño. Es una enfermedad rara, con incidencia estimada de 1/50000 nacidos vivos en los Estados Unidos, con una mayor incidencia en países donde son comunes los matrimonios consanguíneos. Mutaciones en 11 genes diferentes pueden causar HIC.<sup>3,5-7</sup>

La mayoría de los casos de HIC se presenta en el periodo neonatal y el 60% de los casos tiene manifestaciones en la 1ª semana de vida. Puede ocurrir más tardíamente en el lactante y niños, siendo excepcional en el adolescente y adulto<sup>5</sup>.

4- La hipoglucemia hiperinsulinémica puede estar asociada a síndromes, siendo el más común:

- A) síndrome de Sotos
- B) síndrome de Kabuki
- C) síndrome de Beckwith-Wiedmann
- D) síndrome de Turner
- E) leprechaunismo

- El hiperinsulinismo congénito puede estar asociado a varios síndromes que afectan al crecimiento como el síndrome de Beckwith-Wiedman (SBW), de Sothos, de Simpson-Golabi-Behmel, de Costello, trisomía del cromosoma 13, mosaico del síndrome de Turner, leprechaunismo, síndrome de hipoventilación central congénito (Síndrome de Ondina) y trastornos congénitos de glucosilación.
- La asociación más frecuente es con el síndrome de Beckwith-Wiedman que se caracteriza por macroglosía, onfalocele, visceromegalia, anomalías del lóbulo de la oreja y propensión tardía a malignidades<sup>8</sup>.
- La hipoglucemia hiperinsulinémica ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes con SBW. En la mayoría de los casos es leve y transitoria, pero en alrededor del 5% puede ser grave y persistente<sup>6,7</sup>.

5- Los síntomas de la hipoglucemia hiperinsulinémica se manifiestan más frecuentemente:

- A) Después de ejercicio vigoroso o lloro intenso
  - B) Después de comidas ricas en proteínas
  - C) Después de comidas ricas en leucina
  - D) En el periodo postprandial
  - E) Después de un periodo de ayuno.
- Generalmente los síntomas se manifiestan tras periodo de ayuno o cuando el niño no está bien.
  - En los pacientes con síndrome de hiperinsulinismo asociado a hiperamonemia los síntomas se desencadenan por comidas ricas en proteínas, principalmente en leucinas. Esos pacientes tienen mutaciones dominantes en el gen *GLUD1*, que codifica la enzima mitocondrial glutamato deshidrogenasa. El aumento de la actividad de esa enzima induce la secreción no apropiada de insulina y la producción excesiva de amonio.
  - Algunos niños presentan hipoglucemia desencadenada por ejercicio intenso. Esa forma de hiperinsulinismo es consecuencia de una mutación en el gen *SLC16A1* que codifica el transportador necesario al transporte de piruvato y lactato para las células  $\beta$ -pancreáticas. El ejercicio vigoroso causa acumulación de lactato y piruvato y la producción aumentada de insulina.

- La hipoglucemia postprandial (HHPP) es una condición clínica que ocurre algunas horas tras la comida debido a una secreción no apropiada de insulina. El síndrome de *dumping* es un ejemplo de HHPP observado en niños tras funduplicatura de Nissen o *bypass* gástrico. En los pacientes que sufrieron funduplicatura de Nissen ocurre una secreción excesiva de péptido glucagon-símile, que estimula la hipersecreción de insulina. La HHPP se puede causar también por una condición autoinmune en que se observa autoanticuerpos anti-insulina en niños que nunca utilizaron la droga y también ocurre en los pacientes con leprechaunismo<sup>4</sup>.

6- La administración de diazóxido es usada como prueba terapéutica y auxilia el diagnóstico en casos de hipoglucemia. La falta de respuesta a ese fármaco aumenta la sospecha de alteraciones en los:

- A) Canales de calcio
- B) Canales de sodio
- C) Canales de magnesio
- D) Canales de potasio
- E) Receptores de insulina

- La administración de diazóxido en la dosis de 5-15-20 mg/Kg/día se realiza con finalidad terapéutica y diagnóstica. El paciente es considerado no responsivo si tras 5 días con dosis máxima, sigue necesitando la administración venosa de glucosa o no consigue mantener la glicemia normal durante el periodo de alimentación adecuada ni durante el periodo de ayuno nocturno. La ausencia de responsividad es un dato que refuerza la sospecha de anomalías en los canales de potasio dependientes de ATP (K+ATP).<sup>6</sup>

- Cuando K+ATP están cerrados, ocurre una despolarización de la membrana plasmática, llevando a la secreción de insulina. Siendo un agonista de los K+ATP, el diazóxido promueve la apertura de esos canales y la hiperglucemia es un efecto colateral muy conocido de esa droga. Así la ausencia de respuesta al diazóxido aumenta la sospecha de anomalías de esos canales<sup>6</sup>.
- Hay 11 mutaciones involucradas con anomalías de los canales de potasio, pero las dos principales son la ABCC8 y KCNJ11.

## REFERENCIAS

1. Rubin DH, Korblau DH, Cornway Jr EC, Caplen SM. Neurologic Disorders. In: Marx JA, Hockberger MD, Walls RM, eds. Rosen's Emergency Medicine. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2014. p. 2224-49. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644\(03\)90209-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644(03)90209-4)
2. Langdon DR, Stanley CA, Sperling MA. Hypoglycemia in the Toddler and Child. In: Sperling MA, ed. Pediatric Endocrinology. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2014. p. 920-55.
3. De León DD, Stanley CA. Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(6):763-9.
4. Roženková K, Güemes M, Shah P, Hussain K. The Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7(2):86-97.
5. Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Clin Chem.* 2008;54(2):256-63.
6. De Leon DD, Stanley CA. Congenital Hypoglycemia Disorders: New Aspects of Etiology, Diagnosis, Treatment and Outcomes: Highlights of the Proceedings of the Congenital Hypoglycemia Disorders Symposium, Philadelphia April 2016. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(1):3-9.
7. Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayanopoulos V, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:63.
8. Hawdon JM. Investigation, prevention and management of neonatal hypoglycaemia (impaired postnatal metabolic adaptation). *Paediatr Child Health.* 2011;22(4):131-5.