

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

CASO INTERATIVO

Dois pacientes de diferentes faixas etárias com convulsões. Qual o seu diagnóstico? Parte I

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

Aline de Souza Mendes¹, Larissa Costa de Oliveira Pessin¹, Joyce Marques da Suiiva Alves¹, Juliana Silveira Barreto¹, Alexandre Arêdo Castiglione², Adriana Paiva de Mesquita³, Danielle Christian de Arruda Costa⁴

Paciente com 2 meses de idade, sexo feminino

História de crises convulsivas no período neonatal, sendo internada na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) por 27 dias, apresentando dois episódios de infecção do trato urinário e sepse. Três dias após a alta, foi reinternada na UTI devido à sonolência, permanecendo 32 dias.

Mãe com história de três gestações e três partos. Realizou pré-natal com 8 consultas na Clínica da Família, iniciado no 1º mês. Sorologias maternas negativas (SIC) e relato de infecção do trato urinário no 2º trimestre e pré-eclâmpsia no último mês de gestação. Nega tabagismo e etilismo durante o período de gestação.

Nasceu de parto cesáreo, a termo (40 semanas). APGAR 9/10. Peso de nascimento 3330g, comprimento de 47 cm e perímetro cefálico de 34 cm.

1- Quais os principais distúrbios metabólicos causadores de convulsões neonatais?

- A) Hipomagnesemia e hipocalcemia
- B) Hiponatremia e hipoglicemia
- C) Hipernatremia e hipomagnesemia
- D) Hipernatremia e deficiência de piridoxina
- E) Hipoglicemia e hipocalcemia

- Na criança a faixa etária em que mais ocorrem convulsões é o período neonatal.

- As convulsões neonatais podem ter manifestações sutis como apneia, desvio sustentado do olhar, movimentos mastigatórios, movimento de pedalar¹.
- Movimentos clônicos focais são frequentemente associados à lesão estrutural subjacente¹.
- A grande maioria dos casos de convulsões neonatais é causada por encefalopatia hipóxico-isquêmica, infecções intracranianas, malformações congênitas cerebrais, eventos cardiovasculares e distúrbios metabólicos, principalmente a hipoglicemia e a hipocalcemia¹.
- Outras causas metabólicas de convulsões neonatais são a hipomagnesemia e a deficiência de piridoxina. Os erros inatos do metabolismo são causas raras, mas o diagnóstico e tratamento precoce são fundamentais para salvar a vida e melhorar o prognóstico¹.

2- Que condições clínicas podem estar associadas à hipoglicemia?

- A) Diarreia grave
- B) Sepse
- C) Malária
- D) Coqueluche
- E) Todas as respostas acima

- A hipoglicemia pode ocorrer em lactentes e crianças com diarreia grave. É incomum em pacientes previamente saudáveis com gastroenterite viral, exceto após um período de jejum intenso. Em pacientes

¹ Residente de Pediatria do Hospital Municipal Jesus.

² Médico Pediatra e Especialista em Medicina de Adolescentes Do Hospital Municipal Jesus.

³ Pneumologista e Alergista do Hospital Municipal Jesus. Professora Auxiliar da Disciplina de Saúde da Criança e Adolescente da Universidade Estácio de Sá.

⁴ Endocrinopediatra do Hospital Municipal Jesus.

Endereço para correspondência:

Joyce Marques da Silva Alves.

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

desnutridos graves que apresentam diarreia intensa como a da cólera ou de surtos de infecção por Shigella, a hipoglicemia é uma situação de risco.

- Na desnutrição grave a hipoglicemia é decorrente dos seguintes fatores:
- Redução acentuada dos substratos da gliconeogênese como a alanina e o lactato
- Diminuição da capacidade de produção de glicose a partir da gliconeogênese
- Níveis reduzidos de fontes energéticas alternativas como as cetonas e o lactato.
- A hipoglicemia pode ser uma forma de apresentação da sepse, principalmente na meningococemia. Trabalhos experimentais sugerem que na fase inicial da sepse ocorre hiperglicemia, seguida de hipoglicemia, decorrente da maior captação de glicose por múltiplos órgãos e que pode ser ampliada por citocinas como o fator de necrose tumoral².
- Hipoglicemia pode ocorrer em cerca de 1/3 das crianças com malária grave, estando associada a uma maior mortalidade. Os níveis de insulina estão reduzidos enquanto o nível de substratos como cetonas, lactato e alanina está elevado sugerindo deficiência de gliconeogênese. Além disso, antimaláricos, principalmente a quinina, podem agravar a hipoglicemia devido a sua capacidade de estimular a liberação de insulina².
- Nos casos de coqueluche, a ocorrência de hipoglicemia tem sido observada repetidamente. Evidências obtidas com pesquisa em animais sugerem que se trata de hipoglicemia hiperinsulinêmica e não simplesmente um efeito do jejum. Embora haja relatos de que níveis de insulina estejam aumentados após vacinação, nenhum caso de hipoglicemia pós- imunização foi documentado².

Na internação, a mãe relatou que a lactente apresentava, há 1 semana, ao menos dois episódios diários de hipoglicemia (HGT variando entre 21 mg/dl e 52 mg/dl), que melhoravam após uso de corticoide (sic) e alimentação (fórmula infantil), atingindo valores de 90 a 135 mg/dl. Os episódios tornaram-se mais frequentes no decorrer dessa semana. Referiu que a lactente não apresentava sintomas de hipoglicemia, sendo a mesma dosada de 6/6 horas. Apresentava dificuldade de sucção e, por isso era alimentada com mamadeira (sic). Na chegada ao hospital foi aferida a glicemia, com resultado de 92 mg/dl.

H. Desenvolvimento: Teste do pezinho ampliado normal, triagem auditiva e teste do olhinho não realizados. Sorriu e sustentou a cabeça aos 2 meses. Apresenta dificuldade de sucção e déficit motor em mão esquerda.

H. Vacinal: Possui caderneta da criança com última consulta 24 dias antes da admissão no nosso hospital e vacinação atualizada.

H. Alimentar: Amamentação mista até o 1º mês de vida e posteriormente passou a utilizar fórmula infantil exclusiva. Atualmente em uso de fórmula de seguimento, 80 ml de 2/2 horas.

H. Familiar: Pais e dois irmãos saudáveis. Avó materna diabética.

H. Social: Mora com mãe, pai e 2 irmãos em casa alugada, com água encanada e saneamento básico. Ambiente familiar tranquilo. Mãe com 35 anos, dona de casa, estudou até 1º ano do 2º grau. Pai com 38 anos, pintor, estudou até 8ª série do ensino fundamental.

Exame físico na admissão

Antropometria: Peso 5200g (escore Z0), Comprimento 63,5 cm (escore Z3), PC 37 cm (escore Z-1).

Sinais Vitais: Tax 36°C, FC 128bpm, FR 44irpm, PA não aferida, SatO₂ 99%.

Ecotopia: Fácies cushingoide, aumento da vascularização facial e presença de gibosidade.

Cabeça e Pescoço: Fontanela anterior normotensa, medindo 2X2 cm.

Ausculta cardíaca e respiratória normais.

Abdome: Ausência de visceromegalia.

Genitália: Típica do sexo feminino, sem alterações.

Sistema linfático e sistema locomotor sem alterações.

Marca cicatricial de dissecação em membro superior direito.

Sistema Nervoso e Psiquismo: Menor atenta ao meio, movimentação ativa. Sustenta a cabeça. Reflexos de preensão palmo-plantar e moro presentes. Sucção débil.

Exames laboratoriais

Parâmetro	27/01/2015	10/02/2015	Valor de Referência
Hemácias	2,88x10 ⁶	3,21x 10 ⁶	3,50-5,10 x 10 ⁶ /mm ³
Hemoglobina	9,6g/dl	10,4g/dl	9,5-12,5 (g/dl)
Hematócrito	27	29,1	32-44 (%)
Glicose	28mg/dl	50mg/dl	70-99 mg/dl
Peptídeo C	5,34	6,12	1,10-4,40 ng/ml
Insulina	11,1	10,2	1,9-23,0 µUI/ml
Cortisol	0,4	7,5	6,7-22,6 µg/dl
Amônia	-	48	16-53 µmol/l
Ácido láctico	42,1	10	4,5-19,8 mg/dl

EAS de urina normal.

Na noite da internação, apresentou dificuldade de aceitação da dieta e hemogluco teste (HGT) = 38 mg/dl, sendo necessária a passagem de sonda nasojejunal para manter a nutrição adequada.

Solicitados exames complementares para diagnóstico diferencial:

Amônia, ácido láctico, galactose-1, fosfato uridil transferase;

T4 livre e TSH

GH, cortisol, substâncias redutoras na urina, glicemia, insulina, gasometria venosa, glucagon;

Solicitados também pareceres da Endocrinologia, Gastroenterologia, Fonoaudiologia e Neurologia.

USG transfontanela e abdominal sem alterações.

Ecocardiograma sem alterações.

3- A maioria dos casos de hipoglicemia hiperinsulinêmica (HH) tem as primeiras manifestações:

- A) no período neonatal
- B) no lactente
- C) no pré-escolar
- D) no escolar
- E) no adolescente

- A hipoglicemia hiperinsulinêmica é a causa mais comum de hipoglicemia persistente em crianças e adultos. Em adultos a hipoglicemia hiperinsulinêmica frequentemente é um distúrbio adquirido decorrente de neoplasia secretora de insulina, enquanto na criança é geralmente causada por hiperinsulinismo congênito. O hiperinsulinismo pode ser transitório ou persistente/recorrente³.
- A hipoglicemia hiperinsulinêmica transitória em geral se resolve espontaneamente em dias ou meses. Frequentemente, é secundária a *diabetes mellitus* materno, retardo do crescimento intrauterino, asfixia perinatal ou uso materno de drogas como as sulfonilureias e infusões de glicose intravenosa durante o trabalho de parto⁴.
- O hiperinsulinismo congênito (HIC), outrora denominado de hipoglicemia idiopática do lactente e nesidioblastose, é a causa mais frequente de hipoglicemia persistente na criança. É uma doença rara, com incidência estimada de 1/50.000 nascidos vivos nos Estados Unidos, com maior incidência em países onde são comuns os casamentos consanguíneos. Mutações em 11 genes diferentes podem causar HIC^{3,5-7}.
- A maioria dos casos de HIC se apresenta no período neonatal e 60% dos casos têm manifestações na 1ª semana de vida. Pode ocorrer mais tardiamente no lactente e crianças, sendo excepcional no adolescente e adulto⁵.

4- A hipoglicemia hiperinsulinêmica pode estar associada a síndromes, sendo a mais comum:

- A) Síndrome de Sotos
- B) Síndrome de Kabuki
- C) Síndrome de Beckwith-Wiedmann
- D) Síndrome de Turner
- E) Leprechaunismo

- O hiperinsulinismo congênito pode estar associado a várias síndromes que afetam o crescimento como a síndrome de Beckwith-Wiedman (SBW), de Sothos, de Simpson-Golabi-Behmel, de Costello, trissomia do cromossoma 13, mosaico da síndrome de Turner, leprechaunismo, síndrome de hipoventilação central congênita (síndrome de Ondine) e distúrbios congênitos de glicosilação.
- A associação mais frequente é com a síndrome de Beckwith-Wiedman, que se caracteriza por macroglossia, onfalocele, visceromegalia, anormalidades do lobo da orelha e propensão tardia a malignidades⁸.
- A hipoglicemia hiperinsulinêmica ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com SBW. Na maioria dos casos é leve e transitória, mas em cerca de 5% pode ser grave e persistente^{6,7}.

5) Os sintomas da hipoglicemia hiperinsulinêmica se manifestam mais frequentemente:

- A) Após exercício vigoroso ou choro intenso
- B) Após refeições ricas em proteínas
- C) Após refeições ricas em leucina
- D) No período pós-prandial
- E) Após um período de jejum.

- Geralmente, os sintomas se manifestam após período de jejum ou quando a criança não está bem.
- Nos pacientes com síndrome de hiperinsulinismo associada à hiperamonemia os sintomas são desencadeados por refeições ricas em proteínas, principalmente em leucinas. Esses pacientes têm mutações dominantes no gene *GLUD1*, que codifica a enzima mitocondrial glutamato desidrogenase. O aumento da atividade dessa enzima induz a secreção inapropriada de insulina e a produção excessiva de amônia.
- Algumas crianças apresentam hipoglicemia desencadeada por exercício intenso. Essa forma de hiperinsulinismo é decorrente de uma mutação no gene *SLC16A1* que codifica o transportador necessário ao transporte de piruvato e lactato para as células β -pancreáticas. O exercício vigoroso causa acúmulo de lactato e piruvato e a produção aumentada de insulina.

- A hipoglicemia pós-prandial (HHPP) é uma condição clínica que ocorre algumas horas após a refeição devido a uma secreção inapropriada de insulina. A síndrome de *dumping* é um exemplo de HHPP observada em crianças após funduplicatura de Nissen ou *bypass* gástrico. Nos pacientes que sofreram funduplicatura de Nissen ocorre uma secreção excessiva de peptídeo glucagon-símile, que estimula a hipersecreção de insulina. A HHPP pode também ser causada por uma condição autoimune em que se observam autoanticorpos anti-insulina em crianças que nunca utilizaram a droga e também ocorre nos pacientes com leprechaunismo (mutações no gene do receptor de insulina)⁴.

6- A administração de diazóxido é usada como teste terapêutico e auxilia o diagnóstico em casos de hipoglicemia. A falta de resposta a esse fármaco aumenta a suspeita de alterações nos:

- A) Canais de cálcio
 - B) Canais de sódio
 - C) Canais de magnésio
 - D) Canais de potássio
 - E) Receptores de insulina
- A administração de diazóxido na dose de 5-15-20 mg/Kg/dia é realizada com finalidade terapêutica e diagnóstica. O paciente é considerado não responsivo se após 5 dias com dose máxima continua necessitando da administração venosa de glicose ou não consegue manter a glicemia normal durante o período de alimentação adequada nem durante o período de jejum noturno. A ausência de responsividade é um dado que reforça a suspeição de anomalias nos canais de potássio dependentes de ATP (K+ATP)⁶.
 - Quando K+ATP estão fechados, ocorre uma despolarização da membrana plasmática, levando à secreção de insulina. Sendo um agonista dos K+ATP, o diazóxido promove a abertura desses canais e a hiperglicemia é um efeito colateral

bem conhecido dessa droga. Assim, a ausência de resposta ao diazóxido aumenta a suspeita de anormalidades desses canais⁶.

- Há 11 mutações envolvidas com anormalidades dos canais de potássio, mas as duas principais são a ABCC8 e a KCNJ11.

Para manter a glicemia normal, foi necessário infundir glicose endovenosa a 10% até uma taxa de infusão de 8 mg/Kg/min. Foi iniciado diazóxido, com aumento progressivo da dose até atingir a dose máxima e a paciente respondeu ao esquema prescrito. Em 13/04 a infusão venosa de glicose pôde ser suspensa.

Atualmente, a dose de diazóxido é de 25 mg/dia e a paciente apresenta boa evolução. O teste do glucagon e GALT-1 não puderam ser realizados.

REFERÊNCIAS

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.