Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

Data de Submissão: 11/04/2017
Data de Aprovación: 28/05/2017

CASO INTERACTIVO

Dos pacientes de diferentes franjas etarias y convulsiones - Parte II

Two patients of different age ranges with seizures: Part II

Aline de Souza Mendes[1], Larissa Costa de Oliveira Pessin[1], Joyce Marques da Silva Alves[1], Juliana Silveira Barreto[1], Alexandre Arêdo Castiglione[2],Adriana Paiva de Mesquita[3], Danielle Christian de Arruda Costa[4]
Coordinadoras: Sandra Mara Amaral[5], Patrícia Fernandes Barreto Costa[6]

Paciente de 10 años de edad, de sexo masculino, mulato.

Queja principal: convulsión

Historial de la enfermedad actual: Niño previamente saludable presentó un episodio de crisis convulsiva sin fiebre del tipo ausencia.

1- En la evaluación inicial de lactantes y niños durante o luego después de un episodio de convulsión se debe solicitar:

A- Dosificación de calcio sérico
B- Hemograma
C- Tomografía computadorizada
D- Glucemia
E- Electroencefalograma (EEG)

- En la evaluación inicial de niños y lactantes durante o luego después de un episodio convulsivo es necesario garantizar la desobstrucción de las vías aéreas, evaluar la ventilación y la función cardíaca, medir la temperatura, la presión arterial y dosificar la glucemia.
- La punción lumbar es necesaria en el paciente con alteración del estado mental u otros signos de meningitis, igualmente en la ausencia de fiebre. Si en el período postictal la hipótesis de meningitis es poco probable, se puede observar al paciente por un período de 2-3h. Habiendo el retorno a la normalidad, la punción lumbar puede ser evitada.
- No existe una posición definida en lo que respecta a la necesidad de neuroimágenes en niños que llegan a la Unidad de emergencia después de una 1ª crisis convulsiva. Una imagen debe ser obtenida si hay deficiencias focales nuevas o recientes, alteración mental permanente, trauma reciente, cefalea persistente y convulsiones parciales.
- El EEG es el examen más importante para la evaluación del paciente con una convulsión no provocada, pero raramente necesita ser realizado en la situación aguda, a no ser en la sospecha de estados epilépticos. El EEG ayuda a determinar el tipo de crisis, el síndrome epiléptico específico y el riesgo de recurrencia.

Fue evaluado en una Unidad de Pronta Atención siendo detectada una hipoglucemia (29 mg/dl), revertida con *flush* de glucosa.

Desde esta ocasión ocurrieron episodios recurrentes de hipoglucemia, asociados a la confusión mental, sudoración excesiva,

[1] Residente de Pediatria. Hospital Municipal Jesus. Rio de Janeiro, RJ. Brasil.
[2] Pediatra. Especialista em Adolescentes. Hospital Municipal Jesus. Rio de Janeiro, Brasil.
[3] Pulmonologista y alergologista. Profesor Auxiliar. Universidade Estácio de Sá. Rio de Janeiro, Brasil.
[4] Endocrinologista. Hospital Municipal Jesus. Rio de Janeiro, Brasil.
[5] Pediatra. Retirada. Hospital Federal dos Servidores do Estado. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
[6] Profesora de Neumonologia Pediátrica. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UNIRIO). Médico del Departamento de Neumonologia, Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Dirección:
Patricia Barreto Costa.
IFF. Av. Rui Barbosa, nº 716, Flamengo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 22250-020. E-mail: pfbcosta@gmail.com

temblores, somnolencia y alteraciones comportamentales. Fue recomendado por su pediatra un esquema alimentario a cada 3h, sin mejoría de los síntomas.

En el mes siguiente presentó un nuevo episodio de crisis convulsiva tónico-clónica generalizada, sin liberación esfinteriana. Fue entonces evaluado por el neurólogo siendo solicitada la internación para la investigación del cuadro.

Historial gestacional: Madre con 5 gestaciones, 4 partos y un aborto. Prenatal con 8 consultas iniciado en el 2º mes. Serologías maternas para TORSCH negativas (SIC). Informe de hipertensión arterial sistémica en el 3º trimestre. Niega tabaquismo y etilismo. Nació de parto por cesárea con 3140g y 50cm. Prueba del pie sin alteraciones

Historial patológico previo: Internado a los 2 meses por dengue durante 6 días, sin complicaciones. Niega alergias y cirugías.

Historial del desarrollo: Desarrollo normal. Cursa el 5º grado de lo enseñanza primaria, con buen rendimiento escolar.

Historial de vacunas: Libreta de vacunación completa.

Historial familiar: Madre y abuela materna hipertensas. Padre asmático. Abuelos paternos diabéticos. Tíos y primos maternos y paternos con epilepsia.

Historial social: Vive con los padres y 3 hermanos en casa propia, con agua potable y saneamiento básico. Posee dos perritos. Buena relación familiar. Madre con 29 años, repostera. Padre con 42 años, albañil. Ambos estudiaron hasta el 3º año de la enseñanza secundaria.

Examenes complementários:

Hematíes	4.840.000/mm³
Hemoglobina	13,6g/dl
Hematocrito	39,8%
VCM	82,2 µ3
HCM	28,2
CHCM	34,3%
RDW	13,4%
Plaquetas	250.000/mm³
Leucocitos	9000/mm³
Basófilos	0
Eosinófilos	6%
Mielocitos	0
Metamielocitos	0
Bastones	2%
Segmentados	55%
Linfocitos	30%
Monocitos	7%

Glucosa	31 mg/dl
Urea	20 mg/dl
Creatinina	0,32mg/dl
Ácido úrico	3,03mg/dl
Proteínas totales	8,07g/dl
Albumina	4,6 g/dl
TGO	53 U/l
TGP	39 U/l
Fosfatasa alcalina	214 U/l
Bilirrubinas totales	0,27(BD = 0,18) mg/dl
Gama GT	22 U/l
Amilasa	85U/l
Sodio	132 mEq/l
Potasio	4,2 mEql/l
Calcio	9,13mg/dl
Cloro	111mEq/l
Fósforo	6,8 mg/dl

Marcador	Resultado	Valor de referencia
Péptido C	0,9	0,9-7,1 ng/ml
Cortisol sérico	11,6	5,0- 25,0 mcg/dl
Somatomedina (IGF-1)	281	80-438 ng/ml
Insulina	6,6	2-13 mcU/ml

Otros exámenes

Tomografía computadorizada de cráneo: sin alteraciones
Electroencefalograma: sin alteraciones

Tomografía computadorizada de abdomen superior:

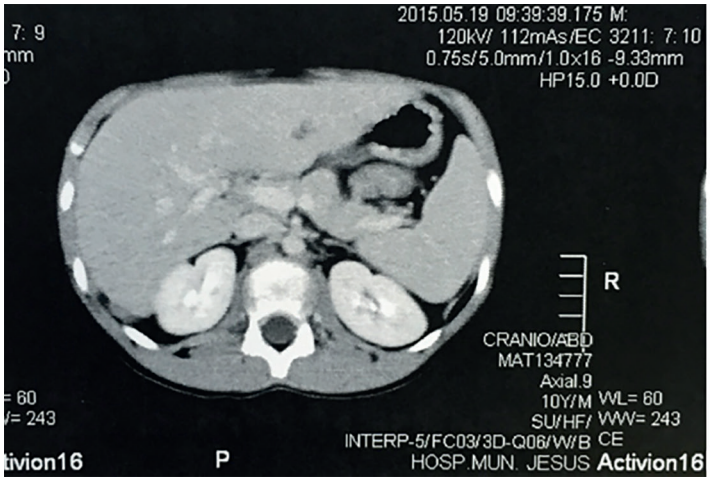
- Páncreas con densidad homogénea, presentando abultamiento del contorno anterior del cuerpo, observándose una discreta área hipocaptante en esta topografía.

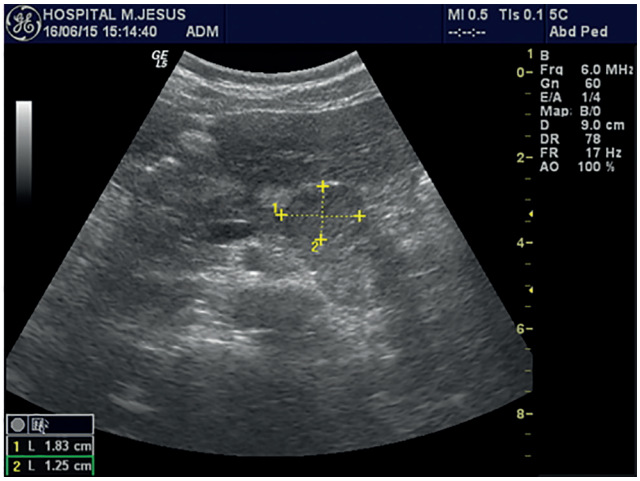
Ultrasonografía

Lesión hipoecoica en la misma localización, homogénea, con flujo, midiendo 1,8 x 1,4 cm.

RNM de Abdomen Superior

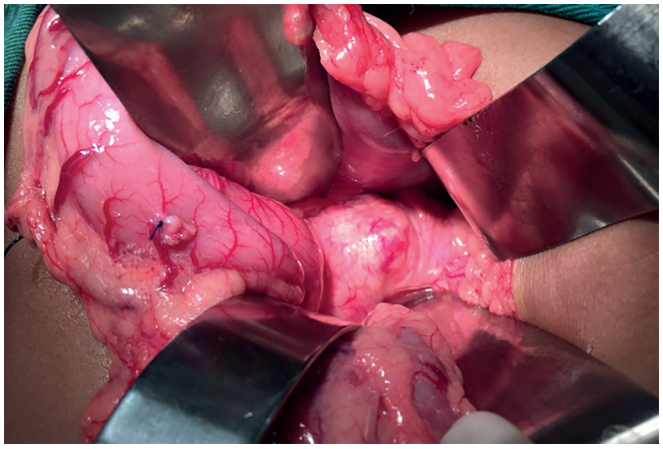
Páncreas presentando una pequeña formación nodular hipointensa en T1 y con señal intermedia en T2, con realce posterior al contraste y difusión restricta, midiendo aproximadamente entre 1,5 x 1,2cm, localizada en el tercio medio del cuerpo pancreático, que puede corresponder a la lesión expansiva con origen en los islotes pancreáticos.





Conducta

- Indicada la resección quirúrgica de la lesión siendo el material encaminado para el examen histopatológico. Informe final: Tumor neuroendocrino de grado intermedio compatible con insulinoma, de acuerdo con la clínica (hipoglucemia).
- Paciente obtuvo el alta asintomática.





2- La principal causa de hipoglucemia persistente en niños y adolescentes es:

A- hiperinsulinismo
B- uso de drogas hipoglucemiantes
C- tumores
D- síndromes malabsortivos
E- glucogenosis

- La hipoglucemia hiperinsulinémica es la causa más común de hipoglucemia persistente en niños y adultos.
- En adultos es más frecuentemente una condición adquirida debido a tumores secretores de insulina, mientras que en lactantes y niños se debe al hiperinsulinismo congénito.
- Deficiencias de cortisol y/o hormona del crecimiento y defectos en el metabolismo de la glucosa, glucógeno y ácidos grasos son otras causas de hipoglucemia persistente en pacientes pediátricos.

3- En un paciente con hipoglucemia, ¿qué dato del examen físico puede indicar una posible etiología?

A- Teleangiectasias
B- Esplenomegalia
C- Microfalosomía
D- Úvula bífida
E- Albinismo

- En pacientes con hipoglucemia, una anamnesis minuciosa debe incluir el momento de ocurrencia del episodio y su relación con las comidas, el peso de nacimiento, la edad gestacional y el historial familiar.
- En el examen físico se deben buscar evidencias de hipopituitarismo (microfalosomías, labio leporino/ hendidura palatina, baja estatura), de glucogenosis

(hepatomegalia), de insuficiencia adrenal (dolor abdominal recurrente, hiperpigmentación, anorexia y pérdida de peso), del síndrome de Beckwith-Wiedemann (defectos de la pared anterior del abdomen, hemi-hipertrofía, macroglosia).

4- De acuerdo a las recomendaciones de la *Pediatric endocrine Society* ¿Qué pacientes deben ser evaluados para la hipoglucemia?

A- Lactantes y niños más jóvenes incapaces de relatar sus síntomas y que presentan glucemia < 50 mg/dl.
B- Niños capaces de referir sus síntomas confiablemente en los que se comprueba la tríada de Whipple.
C- Todos los neonatos con alto riesgo para hipoglucemia a partir de las 24h de vida.
D- Niños de todas las franjas etarias con glucemia inferior a 60 mg/dl.
E- Ninguna de las respuestas anteriores.

Son recomendaciones de la *Pediatric Endocrine Society*:

- En los niños colaborativos capaces de referir correctamente los síntomas, se recomienda que la evaluación y manejo sean realizados apenas en aquellos con la tríada de Whipple documentada.
- Para lactantes y niños de baja edad, incapaces de relatar sus síntomas, se sugiere la evaluación y manejo en los pacientes cuya glucemia, dosificada en laboratorio confiable, se encuentre por debajo del límite para respuestas neurogénicas (< 60 mg/dl).
- Para neonatos con sospechas de un alto riesgo de hiperglucemia persistente, se sugiere la evaluación para recién nacidos ≥ 48h de vida, una vez sobrepasado el período de regulación transitoria de la glucemia, pudiendo excluirse la hipótesis de una hipoglucemia persistente antes del alta hospitalaria.

5- A tríada de Whipple incluye:

A- Síntomas compatibles con hipoglucemia con remisión rápida después de la administración de glucosa y corrección de la glucemia
B- Síntomas compatibles con hipoglucemia y cetonemia
C- Hiperinsulinemia y hipoglucemia
D- Hiperinsulinismo y síntomas compatibles con hipoglucemia
E- Síntomas compatibles con hipoglucemia y aumento de los niveles de ácidos grasos libres

- La hipoglucemia puede ser asintomática o causar síntomas que se reflejan en la respuesta del sistema nervioso (SN) como la privación cerebral de glucosa.
- Los síntomas son habitualmente clasificados como autonómicos o neurogénicos y neuroglucopénicos
- Los síntomas autonómicos resultan de los cambios fisiológicos del SN desencadenados por la hipoglucemia. Incluyen respuestas adrenérgicas como temblores, palpitación y ansiedad y respuestas colinérgicas como sudoración excesiva, hambre y parestesias.
- Los signos y síntomas, neuroglucopénicos como confusión, coma y convulsiones resultan de la disfunción cerebral derivada de niveles insuficientes de glucosa para suplir el metabolismo energético cerebral.
- Los *guidelines* atribuyen un gran valor a la tríada de Whipple en el diagnóstico de la hipoglucemia en adultos, pero tiene un papel limitado en niños.
- La tríada de Whipple incluye:
- Síntomas y signos compatibles con hipoglucemia
- Documentación de bajos niveles de glucosa plasmática
- Reversión de los signos y síntomas posterior a la normalización de la glucemia

6- Sobre los insulinomas se puede afirmar que:

A- Es una causa frecuente de hipoglucemia en adolescentes.
B- En general alcanzan grandes dimensiones con efecto de masa.
C- Aproximadamente el 50% de estos presentan características de malignos.
D- Frecuentemente se localizan en la cabeza del páncreas.
E- La localización más frecuente de los insulinomas ectópicos es la mucosa duodenal.

- Los insulinomas son tumores neuroendocrinos pancreáticos que presentan una mayor prevalencia en adultos (41-50 años). Son raros y la incidencia es de 1 a 3 casos/1000000 de personas/año. Deben ser considerados en los casos de hipoglucemia hiperinsulinémica que se inician en la infancia o en la adolescencia.
- En general son tumores pequeños, menores a 2cm, pero Insulinomas gigantes ya fueron descriptos en niños. Se distribuyen igualmente en la cabeza, cuello y cola del páncreas.
- Acostumbran a ser solitarios. Insulinomas múltiples están frecuentemente asociados a síndromes hereditarios.
- Solamente el 3% de los insulinomas son ectópicos y el local más frecuente en los casos de ectopia es la mucosa duodenal.

7- El síndrome hereditario más frecuentemente asociado al insulinoma es:

A- MEN-1
B- Síndrome de Fanconi
C- Síndrome de Kabuki
D- Síndrome de Sothos
E- DICER-1

- La neoplasia endócrina múltiple tipo 1 (MEN-1) también conocida como síndrome de Wermer es un disturbio autosómico dominante causado por mutaciones germinativas en la región 11q13.1.
- Men-1 es un gen que codifica la proteína menina y está relacionado a la supresión tumoral.
- Se caracteriza por la presencia de múltiples tumores endócrinos en las paratiroides, hipófisis anterior e islotes pancreáticos. También fueron descriptos tumores de la corteza suprarrenal, tumores carcinoides del tracto digestivo, bronquios y tímicos.
- El síndrome está asociado con muchos tumores cutáneos como angiofibromas faciales, colagenomas y lipomas.

8- La alteración más común del síndrome MEN-1 en pacientes pediátricos es:

A- Hipoglucemia
B- Hiperglucemia
C- Insuficiencia adrenal
D- Hiperparatiroidismo primario
E- Síndrome de Zollinger-Ellison

- El *Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines* (centros franceses y belgas) estudió un grupo de 160 pacientes con MEN-1 y edad inferior a 21 años. En el 75% de los casos (122/ 160) la manifestación más común fue el hiperparatiroidismo primario, ocurriendo más frecuentemente antes de los 10 años de edad. En 90 pacientes fue la manifestación inicial del síndrome detectada en la mayoría de los casos apenas por *screening* biológico.
- La 2ª y 3ª manifestaciones más frecuentes fueron el adenoma pituitario (34%) y los tumores neuroendocrinos pancreáticos (23%).
- En este grupo, 16 pacientes (10%) iniciaron el cuadro clínico con un insulinoma, siendo que en 1 paciente ocurrió antes de los 5 años de edad. Los síntomas de hipoglucemia más comunes fueron la pérdida de consciencia / coma y flaqueza asociados a convulsiones en 3 casos.

REFERENCIAS

1. Mikati MA, Hani AJ. Seizures in Childhood. 2823-2857-e.1
2. Rubin DH, Kornblau DH, CornwayJr EC, Caplen SM. Neurologic Disorders. In: Mar XJA, Hockberger MO, Walls RM, ed.2014
3. De Leon DD, Stanley C. Determination of insulin for the diagnosis of Hyperinsulinemic Hypoglycemia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27:763-769 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2013.06.005
4. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. J Ped. 2015;167:238-245. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057
5. Matej A, Bujwid H, Wronski J. Glycemic control in patirnts with insulinoma. Hormones. 2016;15:489-499. DOI: http://dx.doi.org/10.14310/horm.2002.1706
6. Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglicemia. Pediatr Clin N Am. 2015; 62: 1017-1036. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2015.04.010
7. Kaiwar C, Macklin SK, Gass Jm, Jackson J, Klee EW,hines SL et al. Hereditary Cancer in Clinical Practice 2017. PMID: 28736585 DOI: http://dx.doi.org/10.1186/s13053-017-0070-0
8. Carroll RW. Multiple endocrine neoplasia type1(MEN1). Asia-Pacific J Clin Oncol. 2013;9:297-309. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/ajco.12046
9. Goudet P, Dalac A,Le Bras M,Cardot-Bauters,Niccoçi P,Lévy-Bohbot N et al. MEN-1 disease Occurring before 21 Years Old: A 160-Patient Cohort Study From the Groupe d'étude des Tumeurs endocrines. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100:1568-1577. DOI: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-3659