

Data de Submissão: 11/04/2017

Data de Aprovação: 28/05/2017

CASO INTERATIVO

Dois pacientes de diferentes faixas etárias e convulsões: Parte II

Two patients of different age ranges with seizures: Part II

Aline de Souza Mendes¹, Larissa Costa de Oliveira Pessin¹, Joyce Marques da Silva Alves¹, Juliana Silveira Barreto¹, Alexandre Arêdo Castiglione², Adriana Paiva de Mesquita³, Danielle Christian de Arruda Costa⁴
Coordenadoras: Sandra Mara Amaral⁵, Patrícia Fernandes Barreto Costa⁶

Paciente de 10 anos de idade, sexo masculino, pardo.

Queixa principal: convulsão.

História da doença atual: Criança previamente hígida apresentou um episódio de crise convulsiva afebril do tipo ausência.

1- Na avaliação inicial de lactentes e crianças durante ou logo após um episódio de convulsão deve-se solicitar:

- A- Dosagem do cálcio sérico
- B- Hemograma
- C- Tomografia computadorizada
- D- Glicemia
- E- Eletroencefalograma (EEG)

- Na avaliação inicial de crianças e lactentes durante ou logo após um episódio convulsivo é necessário garantir a patência das vias aéreas, avaliar a ventilação e a função cardíaca, medir a temperatura, a pressão arterial e dosar a glicemia.
- A punção lombar é mandatória no paciente com alteração do estado mental ou outros sinais de

meningite mesmo na ausência de febre. Se no período pós-ictal a hipótese de meningite é pouco provável, pode-se observar o paciente por um período de 2-3h. Havendo retorno à normalidade, a punção lombar pode ser evitada.

- Não há posição definida no que tange a necessidade de neuroimagem em crianças que chegam à Unidade de emergência após uma 1ª crise convulsiva. Uma imagem deve ser obtida se há déficits focais novos ou recentes, alteração mental permanente, trauma recente, cefaleia persistente e convulsões parciais.
- O EEG é o exame mais importante para a avaliação do paciente com uma convulsão não provocada, mas raramente necessita ser realizado na situação aguda, a não se na suspeita de status *epilepticus*. O EEG ajuda a determinar o tipo de crise, a síndrome epilética específica e o risco de recorrência.

Foi avaliado em uma Unidade de Pronto Atendimento sendo detectada hipoglicemia (29 mg/dl), revertida com *flush* de glicose.

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.

⁵ Pediatra. Aposentada. Hospital Federal dos Servidores do Estado. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁶ Professora de Pneumologia Pediátrica. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UNIRIO). Médico do Departamento de Pneumologia, Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência:

Patrícia Barreto Costa.

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

Desde essa ocasião ocorreram episódios recorrentes de hipoglicemia, associados à confusão mental, sudorese, tremores, sonolência e alterações comportamentais. Foi recomendado por sua pediatra um esquema alimentar a cada 3 h, sem melhora dos sintomas.

No mês seguinte apresentou novo episódio de crise convulsiva tonico-clônica generalizada, sem liberação esfínteriana. Foi então avaliado pelo neurologista sendo solicitada a internação para investigação do quadro.

História gestacional: Mãe com 5 gestações, 4 partos e um abortamento. Pré-natal com 8 consultas iniciado no 2º mês. Sorologias maternas para TORSCH negativas (SIC). Relato de hipertensão arterial sistêmica no 3º trimestre. Nega tabagismo e etilismo. Nasceu de parto cesáreo com 3140g e 50cm. Teste do pezinho sem alterações.

História patológica pregressa: Internado aos 2 meses por dengue durante 6 dias, sem complicações. Nega alergias e cirurgias.

História do desenvolvimento: Desenvolvimento normal. Cursa o 5º ano do ensino fundamental, com bom rendimento escolar.

História vacinal: Caderneta de vacinação completa.

História familiar: Mãe e avó materna hipertensas. Pai asmático. Avós paternos diabéticos. Tios e primos maternos e paternos com epilepsia.

História social: Mora com pais e 3 irmãos em casa própria, com água encanada e saneamento básico. Possui dois cachorros. Bom relacionamento familiar. Mãe com 29 anos, cozinheira. Pai com 42 anos, pedreiro. Ambos estudaram até o 3º ano do ensino médio.

Exames complementares:

Hemácias	4.840.000/mm³
Hemoglobina	13,6g/dl
Hematócrito	39,8%
VCM	82,2 µ3
HCM	28,2
CHCM	34,3%
RDW	13,4%
Plaquetas	250.000/mm ³
Leucócitos	9000/mm ³
Basófilos	0
Eosinófilos	6%
Mielócitos	0
Metamielócitos	0
Bastões	2%
Segmentados	55%
Linfócitos	30%
Monócitos	7%

Glicose	31 mg/dl
Ureia	20 mg/dl
Creatinina	0,32mg/dl
Ácido úrico	3,03mg/dl
Proteínas totais	8,07g/dl
Albumina	4,6g/dl
TGO	53 U/l
TGP	39 U/l
Fosfatase alcalina	214 U/l
Bilirrubinas totais	0,27(BD = 0,18) mg/dl
Gama GT	22 U/l
Amilase	85U/l
Sódio	132mEq/l
Potássio	4,2mEq/l
Cálcio	9,13mg/dl
Cloro	111mEq/l
Fósforo	6,8mg/dl

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

Outros exames

Tomografia computadorizada de crânio: sem alterações.
Eletroneurografia: sem alterações.

Tomografia computadorizada de abdômen superior:

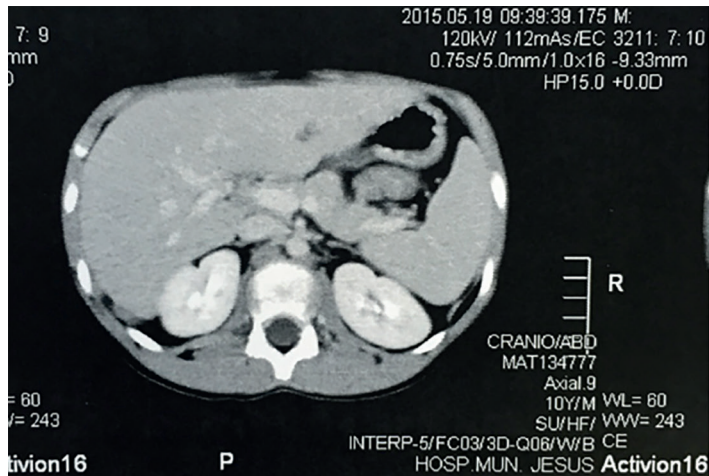
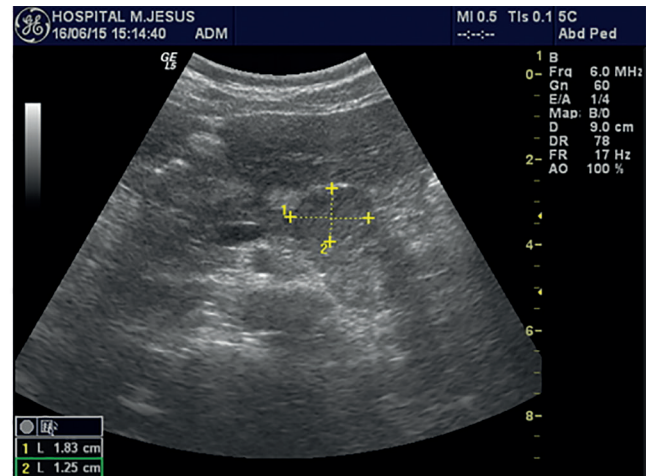
- Pâncreas com densidade homogênea, apresentando abaulamento do contorno anterior do corpo, observando-se discreta área hipocaptante nesta topografia.

Ultrassonografia

Lesão hipoeoica na mesma localização, homogênea, com fluxo, medindo 1,8 x 1,4 cm.

RNM de Abdome Superior

Pâncreas apresentando pequena formação nodular hipointensa em T1 e com sinal intermediário em T2, com realce após contraste e difusão restrita, medindo cerca de 1,5 x 1,2cm, localizada no terço médio do corpo pancreático, que pode corresponder a lesão expansiva com origem nas ilhotas pancreáticas.



Conduta

- Indicada ressecção cirúrgica da lesão sendo o material encaminhado para exame histopatológico. Laudo final: Tumor neuroendócrino de grau intermediário compatível com insulinoma, de acordo com a clínica (hipoglicemia).
- Paciente obteve alta assintomático.



2- A principal causa de hipoglicemia persistente em crianças e adolescentes é:

- A- hiperinsulinismo
- B- Uso de drogas hipoglicemiantes
- C- Tumores
- D- Síndromes disabsortivas
- E- Glicogenose

- A hipoglicemia hiperinsulinêmica é a causa mais comum de hipoglicemia persistente em crianças e adultos.
- Em adultos é mais frequentemente uma condição adquirida devido a tumores secretores de insulina, enquanto em lactentes e crianças se deve ao hiperinsulinismo congênito.
- Deficiências de cortisol e/ou hormônio do crescimento e defeitos no metabolismo da glicose, glicogênio e ácidos graxos são outras causas de hipoglicemia persistente em pacientes pediátricos.

3-Num paciente com hipoglicemia que dado do exame físico pode indicar uma possível etiologia?

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

- Em pacientes com hipoglicemia, uma anamnese minuciosa deve incluir o momento de ocorrência do episódio e sua relação com as refeições, o peso de nascimento, a idade gestacional e a história familiar.
- No exame físico deve-se procurar evidências de hipopituitarismo (micropênis, lábio leporino/fenda palatina, baixa estatura), de glicogenose (hepatomegalia), de insuficiência de adrenal (dor

abdominal recorrente, hiperpigmentação, anorexia e perda de peso), da síndrome de Beckwith-Wiedemann (defeitos da parede anterior do abdômen, hemi-hipertrofia, macroglossia).

4-Segundo as recomendações da *Pediatric endocrine Society* que pacientes devem ser avaliados para hipoglicemia?

- A- Lactentes e crianças mais jovens incapazes de relatar seus sintomas e que apresentem glicemia < 50 mg/dl.
- B- Crianças capazes de referir seus sintomas confiavelmente nas quais se comprove a tríade de Whipple.
- C- Todos os neonatos com alto risco para hipoglicemia a partir de 24h de vida..
- D- Crianças de todas as faixas etárias com glicemia inferior a 60 mg/dl.
- E- Nenhuma das respostas anteriores.

São recomendações da *Pediatric Endocrine Society*:

- Nas crianças colaborativas capazes de referir corretamente os sintomas, recomenda-se que a avaliação e manejo sejam realizados apenas naquelas com tríade de Whipple documentada.
- Para lactentes e crianças de baixa idade, incapazes de relatar seus sintomas, sugere-se a avaliação e manejo nos pacientes cuja glicemia, dosada em laboratório confiável, esteja abaixo do limiar para respostas neurogênicas (< 60 mg/dl).
- Para neonatos suspeitos de alto risco de hiperglicemia persistente, sugere-se avaliação para recém-nascidos ≥ 48h de vida, uma vez ultrapassado o período de regulação transitória da glicemia, podendo se excluir a hipótese de hipoglicemia persistente antes da alta hospitalar.

5-A tríade de Whipple inclui:

- A- Sintomas compatíveis com hipoglicemia com remissão rápida após a administração de glicose e correção da glicemia
 - B- Sintomas compatíveis com hipoglicemia e cetonemia
 - C- Hiperinsulinemia e hipoglicemia
 - D- Hiperinsulinismo e sintomas compatíveis com hipoglicemia
 - E- Sintomas compatíveis com hipoglicemia e aumento dos níveis de ácidos graxos livres.
- A hipoglicemia pode ser assintomática ou causar sintomas que refletem a resposta do sistema nervoso (SN) à privação cerebral de glicose.

- Os sintomas são habitualmente classificados como autonômicos ou neurogênicos e neuroglicopênicos
- Os sintomas autonômicos resultam de mudanças fisiológicas do SN desencadeadas pela hipoglicemia. Incluem respostas adrenérgicas como tremores, palpitação e ansiedade e respostas colinérgicas como sudorese, fome e parestesias.
- Os sinais e sintomas, neuroglicopênicos como confusão, coma e convulsões resultam de disfunção cerebral decorrente de níveis insuficientes de glicose para suprir o metabolismo energético cerebral.
- Os *guidelines* atribuem grande valor à tríade de Whipple no diagnóstico da hipoglicemia em adultos, mas tem papel limitado em crianças.
- A tríade de Whipple inclui:
 - Sintomas e sinais compatíveis com hipoglicemia.
 - Documentação de baixos níveis de glicose plasmática.
 - Reversão dos sinais e sintomas após normalização da glicemia.

6-Sobre os insulinomas pode-se afirmar que:

- A- É uma causa frequente de hipoglicemia em adolescentes.
 - B- Em geral atingem grandes dimensões com efeito de massa.
 - C- Cerca de 50% deles apresentam características de malignidade.
 - D- Frequentemente se localizam na cabeça do pâncreas.
 - E- A localização mais frequente dos insulinomas ectópicos é a mucosa duodenal.
- Os insulinomas são tumores neuroendócrinos pancreáticos que apresentam maior prevalência em adultos (41-50 anos). São raros e a incidência é de 1 a 3 casos/1000000 de pessoas/ano. Devem ser considerados nos casos de hipoglicemia hiperinsulinêmica que se iniciam na infância ou na adolescência.
 - Em geral são tumores pequenos, menores de 2cm, mas Insulinomas gigantes já foram descritos em crianças. Distribuem-se igualmente na cabeça, colo e cauda do pâncreas.
 - Costumam ser solitários. Insulinomas múltiplos estão frequentemente associados a síndromes hereditárias.
 - Somente 3% dos insulinomas são ectópicos e o local mais frequente nos casos de ectopia é a mucosa duodenal.

7-A síndrome hereditária mais frequentemente associada ao insulinoma é:

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

- A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1) também conhecida como síndrome de Wermer é um distúrbio autossômico dominante causado por mutações germinativas na região 11q13.1.
- Men-1 é um gene que codifica a proteína menin e está relacionado à supressão tumoral.
- Caracteriza-se pela presença de múltiplos tumores endócrinos nas paratireoides, hipófise anterior e ilhotas pancreáticas. Também foram descritos tumores da córtex da suprarrenal, tumores carcinoides do trato digestivo, brônquios e tímicos.
- A síndrome é associada com muitos tumores cutâneos como angiofibromas faciais, colagenomas e lipomas.

8-A alteração mais comum da síndrome MEN-1 em pacientes pediátricos é:

- A- Hipoglicemia
- B- Hiperglicemia
- C- Insuficiência adrenal
- D- Hiperparatireoidismo primário
- E- Síndrome de Zollinger-Ellison

- O *Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines* (centros franceses e belgas) estudou uma coorte de 160 pacientes com MEN-1 e idade inferior a 21 anos. Em 75% dos casos (122/ 160) a manifestação mais comum foi o hiperparatireoidismo primário,

ocorrendo mais frequentemente antes dos 10 anos de idade. Em 90 pacientes foi a manifestação inicial da síndrome detectada na maioria dos casos apenas por *screening* biológico.

- A 2ª e 3ª manifestações mais frequentes foram o adenoma pituitário (34%) e os tumores neuroendócrinos pancreáticos (23%).
- Nessa coorte, 16 pacientes (10%) iniciaram o quadro clínico com um insulinoma, sendo que em 1 paciente ocorreu antes dos 5 anos de idade. Os sintomas de hipoglicemia mais comuns foram perda de consciência/ coma e fraqueza associados a convulsões em 3 casos.

REFERÊNCIAS

1. Mikati MA, Hani AJ. Seizures in Childhood. 2823-2857-e.1
2. Rubin DH, Kornblau DH, Cornway Jr 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 patients with insulinoma. *Hormones.* 2016;15:489-499. DOI: <http://dx.doi.org/10.14310/horm.2002.1706>
6. Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *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, Niccoqi 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>