

URGENȚE METABOLICE – PARTEA I

Șef Lucr. Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru

Secția clinică Pediatrie III, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Frecvent, bolnavii cu afecțiuni metabolice (boli datorate dezechilibrelor electrolitice, disfuncții endocrine, boli înnăscute de metabolism) prezintă simptome similare cu ale altor urgențe, în particular în perioada de nou-născut și sugar. Autorii prezintă principalele urgențe: în cazul dezechilibrelor electrolitice – hipoglicemia, hiponatremia, acidoza metabolică și hipocalcemia neonatală; în cazul disfuncțiilor endocrine – insuficiența suprarenaliană și criza hipopituitară neonatală; în bolile înnăscute de metabolism – acidoza, hiperglicemia/hipoglicemia, hiperamoniemia, simptomele clinice asociate acestora și tratamentul recomandat.

Cuvinte cheie: boli metabolice, urgențe, copil

Bolnavii cu afecțiuni metabolice prezintă frecvent simptome similare celor ale altor urgențe (infecțioase, neurologice, toxicologice), în particular în perioada de nou-născut și sugar:

- hipoglicemie (exemplu: în hiperinsulinism, boli de stocaj al glicogenului, defecte mitocondriale);
- insuficiență cardiacă (exemplu: defecte ale oxidării acizilor grași);
- hiperlactacidemie primară (exemplu: defecte enzimatic);
- insuficiență hepatică (exemplu: galactozemie, intoleranță ereditară la fructoză, tirozinemie tip I);
- convulsii intratabile;
- deteriorare neurologică (exemplu: boala urinelor cu miros de sirop de arțar, acidurii organice, defecte în ciclul ureei).

Bolile metabolice includ:

- a. boli datorate dezechilibrelor electrolitice;
- b. disfuncții endocrine;
- c. boli înnăscute de metabolism.

a. Boli datorate dezechilibrelor electrolitice – urgențe

Hipoglicemia

Hipoglicemia este una dintre cele mai frecvente probleme metabolice, în special la nou-născut.

Cauzele hipoglicemiei sunt numeroase:

- scăderea producției/disponibilității glucozei: malnutriție, post, malabsorbție, diaree, depozite de glicogen reduse (prematuri, greutate mică la naștere);
- creșterea utilizării glucozei: stări de hiperinsulinemie (sugar provenit din mamă diabetică, nesidioblastom, adenom/hiperplazia celulelor insulare, sindrom Wiedemann-Beckwith);
- stres (infecții, sepsis);
- boli înnăscute de metabolism;
- deficite hormonale (insuficiență suprarenaliană, deficit de hormon de creștere, deficit de glucagon);
- cauze iatrogene: intoxicații (etanol, propranolol, salicilat), sindrom Reye, tratamente hipoglicemizante (1,6,10).

Simptomele hipoglicemiei se împart în două categorii:

1. simptome asociate cu activarea sistemului nervos autonom (adrenergic): tahicardie, tahipnee, vărsături.
2. simptome asociate cu scăderea utilizării cerebrale a glucozei (neuroglicopenice): inapetență, letargie, alterarea statusului mental, convulsii (3,6,9,10).

Autor de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Str. Universității nr. 16, Iași
E-mail: antondana66@yahoo.com

La sugari, simptomatologia poate include și hipotonie, hipotermie, exagerarea reflexelor primitive și tulburări de alimentație.

Detectarea precoce a hipoglicemiei este foarte importantă deoarece distrugerea cerebrală permanentă începe la scurt timp, iar hipoglicemia apărută la bolnavii care necesită resuscitare în Terapie intensivă este asociată cu mortalitate crescută.

Tratamentul acut al hipoglicemiei constă în administrarea glucozei în bolus 0,2-1 g/kgc (soluție 10% la nou-născuți și sugari și soluție 25% la copii). După bolus, se va continua administrarea glucozei (6-10 mg/kgc/min) pentru menținerea homeostaziei normale a glucozei (4,6,10).

Dacă hipoglicemia persistă, se va lua în considerare apariția statusului hiperinsulinemic și se va administra Octreotid 20-50 μg subcutanat sau glucagon 0,1-0,2 mg/kgc (maximum 1 g/kgc). Glucagonul nu este eficient la pacienții cu pierderi ale depozitelor de glicogen (de exemplu, în boli ereditare de stocaj).

În hipoglicemia refractară se va asocia și tratament medicamentos cu Hidrocortizon 2-3 mg/kgc sau 25-50 mg/m² sau ACTH 4U/kg/zi.

Controlul glicemiei se va face la intervale de 30-60 minute până la normalizarea glicemiei, apoi la intervale de 8-10 ore (7).

Hiponatremia

Mai puțin frecventă comparativ cu hipoglicemia, hiponatremia (valori ale sodiului sub 125-130 mEq/l) este o tulburare frecventă la copiii spitalizați. Totuși, după convulsiile febrile, hiponatremia reprezintă a doua cauză de convulsii la copiii cu vârsta sub 2 ani (4)

Poate fi cauzată de:

- pierderi saline prin vărsături sau diaree;
- administrarea în exces a diureticelor;
- insuficiență suprarenaliană;
- prezența apei în exces (sindrom indus de infecții prin secreție inadecvată de hormon antidiuretic, sindrom nefrotic, ciroză).

La sugari, hiponatremia este frecventă datorită pierderilor gastro-intestinale în exces prin vărsături sau diaree prelungită sau datorită diluțiilor inadecvate ale laptelui praf (3).

Manifestările clinice precoce de hiponatremie includ: anorexie, agitație sau apatie, dezorientare. Manifestările tardive includ: letargie, scăderea reflexelor, vărsături, diaree, convulsii, colaps circulator (4).

Tratamentul constă în primul rând în tratamentul cauzei care a determinat hiponatremia. Tratamentul agresiv cu soluție salină hipertona 3% (514 ml/kgc)

va fi inițiat numai când sunt prezente simptome importante cum ar fi convulsiile și comă. O cantitate de 5 ml/kgc administrată în 10-15 minute crește nivelul natremiei cu aproximativ 5 mEq/l.

Deficitul de sodiu va fi calculat cu formula:

$$\text{necesar Na}^+ \text{ (mEq)} = 0,6 \times \text{greutatea (kg)} \times (\text{Na}^+ \text{ normal} - \text{Na}^+ \text{ măsurat}).$$

După corecția simptomelor, scopul tratamentului este de a crește lent nivelul Na⁺ în ritm de 0,5 mEq/l (maximum 12 mEq/l/zi) cu NaCl 0,9%.

În cazurile cu deficit de hormon antidiuretic, vor fi restricționate lichidele (2/3 din necesar) și se va administra Furosemid 1-2 mg/kgc.

La nou-născutul cu convulsii intratabile de etiologie neprecizată se va administra Piridoxină 100 mg i.v.

Acidoza metabolică

Acidoza metabolică apare prin trei mecanisme majore:

1. pierderea bicarbonatului prin tractul gastro-intestinal sau renal;
2. exces de acizi prin producție endogenă sau din surse exogene;
3. excreție redusă a acidului de către rinichi.

Cauzele acidozei metabolice datorate deficitului anionic sunt:

- în cazul unui deficit anionic normal (12±4): gastroenterită, acidoză tubulară renală, insuficiență suprarenaliană.
- în cazul deficitului anionic crescut (peste 16): intoxicații cu metanol, paraldehidă, salicilați și etilenglicol, uremie, acidoză lactică;
- boli înnăscute ale metabolismului carbohidraților, aminoacizilor și acizilor grași;
- insuficiență renală cronică;
- înfometare (5,11).

Manifestările clinice ale acidozei metabolice sunt nespecifice și includ alterarea statusului mental, vărsături, suferință respiratorie. Un semn important de alertă, în special la sugari, este tahipneea – un mecanism compensator care determină răspuns respirator alcalozic.

Tratamentul vizează:

- reechilibrare electrolică;
- terapie specifică a cauzei care a determinat acidoza metabolică.

Folosirea bicarbonatului de sodiu este controversată. Este recomandat doar în boli ereditare sau în cazuri în care acidoza determină aritmie importantă și instabilitate hemodinamică. Bicarbonatul ameliorează funcția cardiacă și tensiunea arterială, dar beneficiile sale sunt doar tranzitorii (3,6,10).

Tratamentul cu bicarbonat poate fi dăunător deoarece deviază curba de disociere oxigen-hemoglobină spre stânga și poate înrăutăți hipoxia tisulară, în particular la pacienții hipovolemici. De asemenea, poate determina hipernatremie și hipopotasemie. La nou-născut, perfuzia cu albumină 5% este mai puțin eficientă comparativ cu administrarea bicarbonatului în corectarea acidozei metabolice.

Hipocalcemia neonatală

Cauzele hipocalcemiei precoce (valori ale calciului total sub 7 mg% și ale calciului ionic sub 3-3,5 mg%) sunt: prematuritatea, asfixia neonatală, infecțiile, fototerapia, exsanguinotransfuzia, toxemia gravidică, hiperparatiroidismul, diabetul matern (2).

Principala manifestare clinică este reprezentată de crizele de apnee. Alte manifestări sunt: hiperexcitabilitatea, tremorul, hipotonia, crizele de cianoză, convulsiile.

Tratamentul constă în administrarea pe cale endovenoasă a unei soluții de calciu în glucoză 10% până la dispariția simptomatologiei. În timpul perfuziei cu calciu se va monitoriza frecvența cardiacă (risc de bradicardie) (4). Ulterior se va trece la administrarea de calciu pe cale orală, eventual și de vitamina D.

b. Disfuncții endocrine – urgențe

Insuficiența suprarenaliană este datorată fie bolii suprarenaliene primare, fie secundar supresiei hipofizare.

Hiperplazia suprarenaliană congenitală este o cauză importantă de insuficiență suprarenaliană primară în perioada neonatală, în timp ce boala Addison este mai frecventă la copii și adolescenți, ca și hiperplazia suprarenaliană secundară.

Expresia clinică a hiperplaziei suprarenaliene (deficit de 21-hidroxilază) este consecința hiperandrogeniei, cu sau fără deficit de mineralocorticoid asociat (4).

Insuficiența suprarenaliană acută congenitală/dobândită este asociată cu triada: hiponatremie, hiperpotasemie și hipoglicemie (4).

În formele cu pierdere de sare, viața bolnavului este amenințată de două riscuri majore:

- efectul cardiotoxic al hiperpotasemiei;
- colapsul hipovolemic.

În aceste forme, tratamentul constă în:

- tratamentul episodului acut de deshidratare: reechilibrare hidro-electrolitică sub controlul continuu al stării clinice de hidratare și al electroliților serici și urinari, administrarea de hemisuccinat de hidrocortizon i.v. și Mincortid 2-4 mg/zi;

- tratament de întreținere: asociere glucocorticoizi (hemisuccinat de hidrocortizon 25-50 mg/m² sau dexametazonă 0,1-0,2 mg/kgc) și mineralocorticoizi (Fludrocortizon 0,1 mg per os zilnic) (4,6,10).

De obicei, hiperpotasemia se corectează prin reechilibrare hidro-electrolitică și corticoterapie și rareori necesită corecție individuală deoarece nou-născutul poate tolera niveluri mai crescute de potasiu comparativ cu copiii și adulții.

Criza hipopituitară neonatală

Simptomele clinice apar în primele 12 ore de viață și sunt reprezentate de: cianoză, letargie, convulsii și colaps circulator însoțit de hipoglicemie severă. Cazurile care supraviețuiesc prezintă și icter prelungit.

Deficitul hormonal hipofizar va fi suspiciat în cazurile cu hipoglicemie persistentă însoțită de hipotensiune, iar la băieți și de micropenis și testicule mici.

Tratamentul de urgență constă în administrarea de hidrocortizon și glucoză pe cale endovenoasă, iar în cazul bradicardiei severe se vor administra hormoni tiroidieni (6,10).

c. Boli înnăscute de metabolism – urgențe

Clasic, bolile înnăscute de metabolism (acidurii organice, boli în ciclul ureei, boala urinii cu miros de sirop de arțar, hiperglicemia non-cetozică, boli ale oxidării acizilor grași, etc.) debutează după o perioadă liberă de sănătate aparentă care poate dura câteva ore (12-48 de ore), chiar câteva luni (6-8 luni) fiind urmată de evenimente amenințătoare de viață (episoade recurente de decompensare metabolică însoțite deseori de infecții) (3,8,10).

Cele mai frecvente manifestări clinice ale urgențelor metabolice în bolile înnăscute de metabolism sunt: vărsăturile recurente, tulburările neurologice (convulsii, hipotonie, comă) și hipoglicemia. Prezența următoarelor simptome poate indica prezența unei boli înnăscute de metabolism:

- acidoza și hiperglicemia indică prezența acidemiei organice;
- hiperamoniemia și alcaloza sunt caracteristice pentru tulburări în ciclul ureei;
- hipoglicemia este întâlnită în boli ale oxidării acizilor grași;
- niveluri crescute ale lactatului în absența bolilor cardiace, șocului sau hipoxemiei sunt semnificative pentru acidemii organice și chiar hiperamoniemii, precum și pentru acidemia lactică din boala mitocondrială;

- testul cu dinitrofenil-hidrazină este pozitiv în toate afecțiunile în care sunt prezente corpi cetonici în cantități crescute în urină. În practică, este util pentru diagnosticul bolii urinii cu miros de sirop de arțar (MSUD) (3,6,8,10,11).
- prezența substanțelor reducătoare în urină poate fi primul indicator în galactozemie.

Manifestările clinice inițiale ale urgențelor în boli înăscute de metabolism sunt vărsăturile, anorexia și refuzul alimentației. Acestea pot fi urmate de respirație acidotică, progresie rapidă spre letargie și convulsii sau comă. Unele cazuri pot evolua spre apnee și deces în absența intubației și ventilației asistate.

Inițial, evaluarea de laborator cuprinde numai testele de rutină pentru evidențierea acidozei/alcaloziei, hiperamoniemiei, cetozei, hipoglicemiei sau acidemiei lactice, iar ulterior teste specifice pentru boala suspiciată.

MANIFESTĂRI LA NOU-NĂSCUT

În perioada neonatală, bolile metabolice se prezintă prin evenimente amenințătoare de viață ce reprezintă urgențe medicale.

De obicei, acești nou-născuți sunt aparent normali la naștere. Semnele de alertă care sugerează prezența unei boli metabolice la nou-născut sunt:

- vărsăturile: acest fapt conduce frecvent la diagnosticul de stenoză pilorică/obstrucție duodenală. Dar, un bolnav suspiciat de stenoză pilorică care este acidotic trebuie investigat pentru o boală metabolică.
- acidoza acută;
- cetoza severă;
- coagulopatiile;
- coma profundă;
- convulsiile, în special mioclonii;
- mirosul neobișnuit;
- dermatoza extensivă;
- sughițul cronic;
- istoric familial de deces precoce (3,6,8,10,11).

Tabloul evenimentelor amenințătoare de viață la un nou-născut ridică adesea suspiciunea existenței unei septicemii. Dar, la un nou-născut la termen provenit dintr-o sarcină fără complicații, septicemia este neobișnuită, iar o urgență metabolică trebuie luată în considerare și investigată în paralel.

MANIFESTĂRI LA SUGAR

Sugarii pot prezenta tabloul unui eveniment amenințător de viață, ca și în perioada de nou-

născut sau pot prezenta falimentul creșterii. Un astfel de sugar se poate alimenta cu dificultate și poate prezenta vărsături frecvente, dar criza metabolică este exclusă până la apariția unei infecții intercurrente sau până la trecerea de la alimentația naturală la alimentația cu lapte de vacă. Etiologia este aceeași: acidurie organică, hiperamoniemie, tirozinoză hepato-renală, intoleranță la fructoză (6,8,10).

În mod obișnuit, bolile oxidării acizilor grași se manifestă la vârsta de 7-12 luni, când sugarul doarme mai mult, prezintă anorexie și vărsături. Clasic, prezintă convulsii/comă, aritmie cardiacă frecventă, hipoglicemie și hipocetoză.

Tonusul muscular este afectat în diferite boli metabolice: acidurii organice, boli ale oxidării acizilor grași.

Sugarii suspecționați de sindrom Reye sunt candidați pentru diagnosticul de boală înăscută de metabolism. Mulți dintre ei au deficiență de acil-coenzima A dehidrogenază sau ornitin-transcarbamilază.

MANIFESTĂRI LA COPILUL MARE

Oricare dintre bolile de metabolism care debutează în perioada de sugar pot conduce la repetate atacuri de urgențe metabolice la orice vârstă, chiar și sub tratament. Formele cu debut tardiv sunt întâlnite mai frecvent în tulburările în ciclul ureei, iar amoniemia trebuie determinată la orice pacient cu tulburări de conștiență și comă inexplicată.

Defectele de oxidare a acizilor grași pot debuta tardiv în cazul în care pacientul nu a refuzat alimentația timp îndelungat astfel încât să se facă apel la oxidarea grăsimilor. Astfel, deficitul de acil-coenzima A dehidrogenază se poate prezenta inițial ca un episod fatal de hipoglicemie hipocetoză. Alte boli ale oxidării acizilor grași se pot prezenta tardiv cu rabdomioliză acută și aritmie cardiacă. Acești pacienți prezintă niveluri crescute ale creatinkinazei și acidului uric în timpul crizei. Alții pot prezenta insuficiență cardiacă acută, consecință a cardiomiopatiilor repetate și depleției depozitelor de carnitină.

Bolile mitocondriale pot debuta la orice vârstă, dar mai frecvent în copilărie decât în perioada de adult. La primul episod, bolnavul poate prezenta comă cu acidoză lactică și cetoacidoză.

În boala MELAS, debutul este prin șoc sau printr-un episod șoc-like. Astfel de episoade sunt prezente și în aciduria propionică și metilmalonică, deficitul de ornitin-carbamil transferază și boli congenitale ale glicozilării (8).