

## URGENȚE METABOLICE – PARTEA A II-A

Șef Lucr. Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru

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

### REZUMAT

Afecțiunile metabolice se pot manifesta în special în perioada de nou-născut și sugar prin: hipoglicemie, insuficiență cardiacă, hiperlactacidemie primară, insuficiență hepatică, convulsii netratabile, deteriorare neurologică. Autorii prezintă principalele manifestări ale urgențelor metabolice și tratamentul de urgență.

**Cuvinte cheie:** boli metabolice, urgențe, copil

### PRINCIPALELE MANIFESTĂRI ALE URGENȚELOR METABOLICE

#### a. Acidoza metabolică + cetoza severă

Cetoza severă la nou-născut sau sugar este cheia diagnosticului pentru aciduria organică. Cele mai frecvente acidurii organice sunt: aciduria propionică și metilmalonică, deficitul multiplu de carboxilază, aciduria isovalerică, deficit de 3-oxotiolază.

Explorările de laborator de rutină relevă: pH scăzut, bicarbonat scăzut, creșterea deficitului anionic, pH urinar scăzut.

Acidoza hipercloremică și deficitul de anioni determină pierderi intestinale sau acidoză tubulară renală. Analiza acizilor organici prin spectrometrie este esențială în diagnosticul diferențial.

Acidoza metabolică poate fi cauzată de acumularea acidului carboxilic (de exemplu: acidemia lactică, aciduria piroglutamică) sau de cetoacidoza severă în care acidul acetoacetic și 3-hidroxiubutiric se acumulează în sânge. Acestea reprezintă urgențe metabolice clasice (5,9,10).

Cetoza severă și cetoacidoza metabolică sunt semne ale aciduriilor organice. Episodul inițial poate debuta cu vărsături, anorexie și letargie și progresează rapid spre acidoză severă, deshidratare, comă și apnee. În absența intubației și ventilației asistate, sugarul decedează.

Sugarii cu septicemie pot fi acidotici, dar nu prezintă cetoză. Un sugar cu sepsis și cetonurie

masivă trebuie investigat și tratat pentru acidurie organică. Examenle de laborator indică acidoză severă: pH = 6,9-7,2; bicarbonat sub 5mEq/l, pH urinar sub 5,5 (5,9).

În criza acută din aciduriile organice, nivelul acidului lactic în sânge este foarte crescut și poate contribui la acidoză. De asemenea, pot fi prezente: hipoglicemie, hipocalcemie, hiperamoniemie. Examenul hematologic: neutropenie, trombocitopenie și uneori anemie. Boala urinelor cu miros de sirop de arțar se poate prezenta ca o urgență metabolică, dar acidoza este ușoară/absentă.

Tulburările metabolismului carbohidraților, în special deficitul de glucozo-6-fosfatază von Gierke, dar și deficitul de fructozo-1,6-difosfatază și de glicogen sintetază pot prezenta niveluri crescute ale corpurilor cetonice în sânge. Cu toate acestea, rareori se prezintă ca o urgență metabolică acidotică acută, mai frecventă fiind hipoglicemia (4).

#### b. Acidemia lactică + boala mitocondrială

Anomaliile înnăscute caracterizate prin acidemie lactică se împart în două categorii:

- anomalii ale gluconeogenezei;
- defecte de oxidare.

Acidemiile lactice reprezintă un grup de afecțiuni ale metabolismului piruvatului. Acumularea piruvatului nu conduce la creșteri importante ale concentrației piruvatului, ci la conversia sa în lactat și alanină.

Autor de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru, Secția clinică Pediatrie III, Spitalul de urgență pentru copii „Sf. Maria”, Str. Vasile Lupu nr. 62, Iași

E-mail: antondana66@yahoo.com

Cauzele genetice ale acidemiei lactice sunt reprezentate de defecte în gluconeogeneză și în oxidare. Diferențierea acestora este utilă în determinarea tratamentului optim. Bolile înăscute de metabolism care produc acidemie lactică secundară includ: acidemia propionică și metil-malonică, aciduria isovalerică, aciduria 3-hidroxi-3-metilglutamică, aciduria piroglutamică. O cauză neobișnuită de acidoză lactică este acidemia D-lactică determinată de absorbția acidului D-lactic produs de bacteriile intestinale. Pacienții prezintă malabsorbție sau sindrom de intestin scurt, acidoză metabolică și acidurie lactică masivă (2,4,10).

### c. Hipoglicemia

Hipoglicemia trebuie recunoscută imediat și tratată eficient pentru a preveni distrugerea creierului.

Cauzele metabolice ale hipoglicemiei trebuie elucidate prin evaluarea răspunsului la post și determinarea acizilor grași liberi, acetoacetatului și 3-hidroxi-butiratului în sânge. Acestea permit diferențierea între hipoglicemia cetoică din boli ale metabolismului carbohidraților și hipoglicemia hipocetoică care în absența hiperinsulinemiei include afecțiuni ale oxidării acizilor grași.

Hipoglicemia acută este manifestarea multor boli. Adesea, episodul acut poate fi fatal. Simptomele clasice includ transpirații, paloare, iritabilitate, tremurături, dar și convulsiile și coma pot fi manifestări inițiale, în special la nou-născut. Cefaleea, letargia, psihoza, modificările de comportament pot fi observate la copiii mari, în timp ce apneea, tahipneea, cianoza și hipotermia pot apărea la nou-născut. Surprinzător, pacienții cu boala von Gierke și deficit de sinteză a glicogenului prezintă hipoglicemie fără a manifesta simptome.

Hipoglicemia după o perioadă scurtă de post semnifică o boală a metabolismului carbohidraților, iar după o perioadă lungă de post o tulburare a oxidării acizilor grași. 6-8 ore de post conduc la hipoglicemie la pacienții cu glicogenoză tip I sau deficit de glicogen sintetază (1,5,9).

#### 1. Hipoglicemia cetoică

Clasic, sindromul cunoscut ca și „hipoglicemie cetoică” se prezintă cu hipoglicemie simptomatică dimineața după un post lung, adesea precipitată de o afecțiune intercurentă. În timpul hipoglicemiei, corpii cetonici sunt prezenți în urină, iar concentrația acetoacetatului și 3-hidroxi-butiratului în sânge este crescută. La examenul fizic, pacienții pot fi scunzi și cu țesut celular subcutanat diminuat și pot prezenta istoric de greutate mică la naștere.

Cele două boli în care este întâlnită hipoglicemia cetoică sunt:

- deficitul de glicogen sintetază;
- deficitul de succinil-CoA 3-oxoacid CoA-transferază (4,10).

#### 2. Hipoglicemia din tulburări în metabolismul carbohidraților

Pacienții cu glicogenoză tip III au concentrații sanguine scăzute ale alaninei, hepatomegalie și nu răspund la glucagon după post.

Pacienții cu glicogenoză tip I sau boală von Gierke au concentrații crescute ale alaninei. Hipoglicemia apare precoce și este recurentă. Concentrațiile lactatului sunt mari, iar cetonuria frecventă.

Pacienții cu tulburări ale gluconeogenezei cum ar fi deficitul de glicerol-kinază, de piruvat-carboxilază, piruvat-carboxikinază sau fructozo-1,6-difosfatază tind să aibă concentrații crescute ale alaninei și lactatului în sânge (5,7).

#### 3. Hipoglicemia din deficitul de glicogen sintetază

Deficitul de glicogen sintetază este o cauză rară de hipoglicemie. Bolnavii prezintă hipoglicemie a jeun, de obicei fără acidoză, dar cu concentrații crescute de acetoacetat și 3-hidroxi-butirat și cetonurie. În cursul hipoglicemiei, concentrațiile alaninei și lactatului sunt scăzute, dar alimentația sau un test de toleranță la glucoză conduc la hiperglicemie și concentrații crescute ale lactatului în sânge (5,7).

#### 4. Hipoglicemia din tulburări ale oxidării acizilor grași

Hipoglicemia hipocetoică semnifică o tulburare a oxidării acizilor grași. Absența corpurilor cetonice în urină în momentul hipoglicemiei este un element-cheie. Sindromul de moarte subită este o altă formă de prezentare, iar unii pacienți se prezintă cu miopatie sau cardiomiopatie.

Deficitul de MCAD (medium-chain-acyl-CoA dehidrogenază) este cea mai frecventă dintre aceste tulburări (5,7).

#### d. Hiperamoniemia

Concentrații crescute ale amoniacului apar în diferite boli înăscute de metabolism: tulburări în ciclul ureei, acidurii organice și tulburări ale oxidării acizilor grași.

Clasic, tulburările în ciclul ureei debutează cu comă neonatală sau potențial letală.

Primul pas în evaluarea unui pacient, în particular sugar în stare de comă, este reprezentat de măsurarea concentrației amoniacului în sânge. Următorul pas este cuantificarea concentrației serice a bicarbonatului, sodiului, clorului și deficitului de anioni și a corpurilor cetonice în urină (4).

Acidoza însoțită de cetoză severă semnifică o acidurie organică (exemplu: acidurie propionică, acidurie metilmalonice și isovalerică) sau deficit de carboxilază.

Coma hiperamoniemică în cadrul defectelor în ciclul ureei poate conduce la hipoxie și acidoză lactică.

Diagnosticul definitiv al anomaliilor în ciclul ureei se bazează pe analiza cantitativă a concentrațiilor aminoacizilor în sânge și urină.

Diagnosticul diferențial al hiperamoniemiei include sindromul HHH (hiperamoniemie-hiperornitinemie-homocitrulinurie) caracterizat prin deficit de transportor al ornitinei în membrana mitocondrială și intoleranță la proteinele lizinerice.

#### **e. Manifestări neurologice acute și psihiatrice**

Atacurile acute sau recurente de comă, ataxie sau de comportament anormal sunt caracteristici majore în special ale bolilor înnăscute de metabolism cu debut tardiv. Unele manifestări metabolice semnificative cum ar fi acidoza și cetoza pot fi moderate sau tranzitorii. Pe de altă parte, în stadiul avansat de disfuncție organică, multe anomalii de laborator (acidoza metabolică, acidemia hiperlactică, hiperamoniemia, semnele de insuficiență hepatică) pot fi consecințe secundare ale șocului hemodinamic și insuficienței multisistemice.

Edemul cerebral metabolic acut trebuie recunoscut și tratat precoce pentru a preveni hernierea și decesul. Este întâlnit în special în hiperamoniemiile acute (deficit de ornitin transcarbamilază) și în boala urinelor cu miros de sirop de arțar.

Hemiplegia acută poate fi un simptom întâlnit în acidurii organice, în particular aciduria propionică și metil-malonice, cât și în deficitul de fosfogliceratkinază și mitocondriopatii.

Un debut acut cu semne extrapiramidale în cursul unei îmbolnăviri intercurente nespecifice, traumatism chirurgical minor sau a imunizării poate fi interpretat eronat ca encefalită, pentru că poate fi un semn de boală metabolică severă.

În aciduria glutarică tip I, criza encefalopatică acută apare tipic între 6-18 luni. Șocul metabolic poate fi observat în unele boli metabolice: homocistinurie, boli congenitale de glicozilare, anomalii în ciclul ureei, boala Menkes și Fabry.

Șocul cerebral clasic, cât și accidentele cardiovasculare pot fi cauzate de boli metabolice (homocistinurie, boala Fabry).

Ataxia acută sau manifestările psihiatrice pot fi semne ale aciduriilor organice sau ale bolii urinelor cu miros de sirop de arțar cu debut tardiv.

Tulburările în ciclul ureei pot include ataxie acută sau simptome psihiatrice cum ar fi halucinații, delir, agresivitate, anxietate, amețeli, schizofrenia-like.

Bolile mitocondriale se manifestă la nivelul structurilor sistemului nervos central consumatoare de energie cum ar fi ganglionii bazali, endoteliul capilar și cerebral.

Ataxia acută asociată cu neuropatie periferică este frecvent întâlnită la pacienții cu deficit de piruvat dehidrogenază. Creșterea moderată/importanță a lactatului cu un raport normal lactat/piruvat și absența cetozei susțin diagnosticul. În schimb, ataxia asociată cu un raport crescut lactat/piruvat este sugestivă pentru deficit multiplu de carboxilază.

Unele boli înnăscute de metabolism cum ar fi boala HARTNUP se pot prezenta cu ataxie acută recurentă. Unele simptome adiționale tipice (rash cutanat, pelagra, intoleranță solară) pot impune analiza aminoacizilor urinari care confirmă diagnosticul (4,10).

Porfirie intermitentă acută și coproporfirie ereditară se caracterizează prin atacuri recurente de vărsături, dureri abdominale, neuropatie nespecifică și simptome psihiatrice.

Simptome psihiatrice pot fi prezente și în tulburările căii de metilare celulară cum ar fi deficitul de metil-tetrahidrofolat reductază. Alte simptome neurologice includ episoade de șoc, convulsii și mielopatie.

### **TRATAMENTUL DE URGENȚĂ ÎN BOLI ÎNNĂSCUTE DE METABOLISM**

Tratamentul corect și în timp util al episodului inițial al bolii și ulterior în timpul episoadelor declanșate de nerespectarea dietei sau de infecții recurente este cel mai important factor determinant al evoluției bolilor înnăscute de metabolism cu risc de decompensare metabolică acută.

În bolile cu risc de decompensare metabolică acută tratamentul de urgență trebuie inițiat chiar în absența unui diagnostic complet. Administrarea unei cantități suficiente de lichide și electroliți este obligatorie (2).

Nevoile energetice pentru sugarii cu boli înnăscute de metabolism sunt menționate în Tabelul 1.

În afecțiunile în care simptomele sunt datorate unei „intoxicații acute“, tratamentul se bazează pe reducerea rapidă a moleculelor toxice.

În boli ale catabolismului aminoacizilor, cum ar fi boala urinii cu miros de sirop de arțar, aciduriile organice clasice sau defectele în ciclul ureei, compuşii toxici pot proveni atât din surse exogene, cât

**TABELUL 1. Nevoi energetice pentru sugarii cu boli înăscute de metabolism**

Boala	Necesar energetic
Boli care necesită anabolism: – acidurii organice, boala urinelor cu miros de sirop de arțar, tulburări în ciclul ureei	– 60-100 kcal/kgc/zi; – 15-20 g glucoză/kgc/zi – 2 g lipide/kgc/zi – insulină: 0,05 UI/kgc/oră (doza va fi ajustată în funcție de glicemie)
Boli care necesită stabilizarea glucozei (toleranță redusă la post): – defecte ale oxidării acizilor grași, boli de stocaj al glicogenului tip I, tulburări ale gluconeogenezei, galactozemie, intoleranță la fructoză, tirozinemie	– glucoză: 7-10 mg/kgc/min (aproximativ 10 g/kgc/zi)
Boli cu metabolism energetic perturbat: – deficit piruvat-dehidrogenază – tulburări transport electroni	– reducere aport glucoză: 2-3 mg/kgc/min (aproximativ 3 g/kgc/zi) – glucoză 10-15 g/kgc/zi

și endogene. Obiectivul major al tratamentului este oprirea aportului de proteine naturale până când criza dispare, dar nu mai mult de 12-48 de ore, inversarea catabolismului și promovarea anabolismului.

Măsurile terapeutice de urgență la pacienții cu boli ale catabolismului aminoacizilor care prezintă infecții intercurrente și perturbări metabolice (de exemplu: cetonurie) constau în mese mai frecvente cu conținut crescut de carbohidrați și sare și reducerea aportului de proteine naturale.

Se recomandă administrarea medicamentelor detoxifiante:

- carnitină în aciduriile organice;
- benzoat, fenilacetat și arginină sau citrulină în hiperamoniemie.

Periodic, va fi urmărită starea de conștiență, toleranța alimentară și terapeutică.

Montarea liniei venoase este esențială, dar și administrarea pe sondă nazo-gastrică poate fi utilă (de exemplu: în boala urinelor cu miros de sirop de arțar, pentru administrarea mixturii de aminoacizi).

Calculul maltodextranului/dextrozei, al lichidelor și proteinelor se va face ținând cont de greutatea ideală calculată, nu de greutatea actuală.

Administrarea insulinei trebuie începută precoce, în special în prezența cetozei severe.

Episoadele acute de cetoacidoză severă necesită terapie suportivă specială. Se vor perfuza cantități mari de glucoză, lichide, electroliți, bicarbonat și carnitină (200-300 mg/kgc).

După un bolus inițial de 20 ml/kgc Ringer sau ser fiziologic se vor administra intravenos 75-150 mEq/l bicarbonat (75 mEq/l în cetoza severă; 150 mEq/l în comă sau dacă bicarbonatul este sub 10 mEq/l).

Diureza forțată cu cantități crescute de lichide și Furosemid este utilă în aciduria metilmalonică.

În aciduria isovalerică se va administra glicină 500 mg/kgc pentru excreția isovaleril-glicinei.

În boala urinelor cu miros de sirop de arțar tratamentul constă în administrarea de mixturi de aminoacizi fără leucină, isoleucină și valină (2 g/kgc) (5,7,9).

În urgențele metabolice cu hiperamoniemie se va administra benzoat și fenilacetat intravenos. Pentru combaterea vărsăturilor care însoțesc hiperamoniemia, se administrează Zofran 0,15 mg/kgc intravenos. Dacă amoniemia depășește 600  $\mu$ mol/l (100  $\mu$ g/dl) se recomandă dializă extracorporeală.

În aminoacidopatii (fenilcetonurie, homocistinurie și tirozinemie), metaboliții toxici conduc în special la distrucție organică cronică și determină mai puțin urgențe metabolice. Tirozinemia hepatorenală poate conduce la insuficiență hepatică (5, 7,9).

În tirozinemia tip I se va administra Nitison (NTBC) – un inhibitor al p-hidroxifenil-piruvatului dioxigenazei, care va bloca geneza fumaril-acetatului toxic și derivaților săi.

În galactozemie sau intoleranță la fructoză în care metaboliții toxici derivă predominant din surse exogene, terapia constă în eliminarea aportului de galactoză și fructoză (5,7,9).

În defecte ale oxidării acizilor grași și gluconeogenezei se va administra glucoză în cantități suficiente pentru a restabili și a menține glicemia la valori normale.

Suplimentarea cu carnitină în defectele oxidării acizilor grași este controversată. Managementul pe termen lung vizează excluderea postului.

În afecțiuni care perturbă metabolismul energetic (defecte ale piruvat-dehidrogenazei, tulburări în ciclul Krebs etc.) tratamentul de urgență vizează corectarea acidozei și a acidemiei lactice amenințătoare de viață. Corectarea acidozei metabolice impune administrarea unei cantități crescute de bicarbonat. În funcție de cauză, nivelul acidemiei

lactice poate fi redus prin dializă sau prin administrarea de dicloroacetat.

În boala mitocondrială se recomandă administrarea de coenzimă Q10, vitamina E și un complex de vitamina B (tiamină, riboflavină, niacină, piridoxină, biotină, acid pantotenic). Prezența deficitului sanguin de carnitină sau a excreției urinare crescute a esterilor carnitinei, impune administrarea de L-carnitină (5,7,9).

Ultimul obiectiv al tratamentului este reprezentat de prevenirea distrugerii ireversibile a creierului. Se va administra Manitol pentru tratamentul edemului cerebral care poate îmbunătăți detoxifierea prin creșterea diurezei. Presiunea intracraniană crescută va fi monitorizată neurochirurgical.

În urgențe metabolice, alimentația este foarte importantă. Nutriția enterală poate fi utilă temporar la acești pacienți, iar nutriția parenterală totală este metoda de elecție la pacienții cu intoleranță intestinală, cu necesități energetice crescute sau cu tehnici invazive care vizează eliminarea toxinelor (3).

În Tabelul 2 sunt prezentate principalele tratamente pentru boli înăscute de metabolism.

**TABELUL 2.** *Tratamente specifice pentru bolile înăscute de metabolism*

Medicament	Doză	Indicații
Arginină 10%	210-600 mg/kg i.v.	boli în ciclul ureei
Biotină	10 mg p.o./i.v.	acidurii organice
Carnitină	50-400 mg/kgc p.o. /i.v.	deficite ale acizilor grași, acidurii organice
Piridoxină	100 mg i.v.	convulsii
Benzoat de sodiu și/sau Fenilacetat	250 mg i.v.	boli în ciclul ureei
Tiamină	25-100 mg i.v.	boala urinelor cu miros de sirop de arțar, acidoză lactică primară