

# Cetoacidose e insuficiência cardíaca congestiva em lactente com hiperinsulinismo hipoglicémico persistente

## *Ketoacidosis and congestive heart failure in an infant with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia*

Joana Rebelo<sup>1</sup>, Cíntia Castro-Correia<sup>2</sup>, Manuel Fontoura<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médica Interna Complementar de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de São João EPE, Porto, Portugal.

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de São João EPE, Porto, Portugal.

<sup>3</sup> Chefe de Serviço de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de São João EPE, Porto, Portugal. Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

**Correspondência:** Joana Rebelo · Hospital de São João, EPE, Porto · Serviço de Pediatria · Alameda Professor Hernâni Monteiro · 4200-319 PORTO · joanarebelo@gmail.com

### RESUMO

O hiperinsulinismo hipoglicémico persistente da infância (HHPI) é caracterizado pela secreção inapropriadamente elevada de insulina na presença de hipoglicemia grave. O diazóxido é frequentemente usado no seu tratamento, sendo habitualmente bem tolerado, embora estejam descritos alguns efeitos laterais raros e graves.

Apresenta-se o caso de um lactente internado aos seis meses de idade por convulsões em contexto de hipoglicemia grave, hipocetótica. Foi diagnosticado HHPI e iniciou diazóxido (5,1 mg/kg/dia), com boa tolerância e normalização da glicemia. Nos dois meses seguintes manteve, com esta terapêutica, bom controlo metabólico. Aos oito meses foi re-internado por febre, vômitos e hiperglicemia. Apresentava cetonúria, acidose metabólica compensada e neutropenia (500/uL). Nas 48 horas seguintes desenvolveu irritabilidade acentuada e sinais de insuficiência cardíaca congestiva; o ecocardiograma revelou hipertensão pulmonar.

Uma reavaliação da anamnese conduziu ao diagnóstico etiológico.

### PALAVRAS-CHAVE

Hiperinsulinismo hipoglicémico persistente da infância; Cetoacidose; Insuficiência cardíaca; Diazóxido; Intoxicação.

### ABSTRACT

*Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHHI) is characterized by inappropriate elevated secretion of insulin in the presence of serious hypoglycemia. Diazoxide is frequently used as a treatment and is usually well tolerated, although some rare and serious adverse effects have been reported.*

*We present the case of a six month-old infant admitted with seizures in the context of serious non-ketotic hypoglycemia. PHHI was diagnosed and he was started on diazoxide therapy (5,1*

*mg/kg/day), with subsequent normalization of glycemia, which he maintained for the next two months. At eight month-old he was readmitted with fever, vomit and hyperglycemia. Ketonuria, compensated ketoacetic acidosis and neutropenia (500/uL) were observed. Over the next 48h he developed irritability and congestive heart failure signs; pulmonary hypertension was diagnosed by echocardiography.*

*At this point, a more extensive anamnesis revealed the clinical picture's etiology.*

#### KEY-WORDS

*Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy; Ketoacidosis; Heart failure; Diazoxide; Intoxication.*

## INTRODUÇÃO

O hiperinsulinismo hipoglicémico persistente da infância (HHPI) é uma doença rara, heterogénea, caracterizada pela secreção inapropriadamente elevada de insulina na presença de hipoglicemia hipocetótica grave<sup>1,2</sup>. O seu diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais, com o principal objectivo de evitar sequelas neurológicas severas e permanentes em consequência da hipoglicemia<sup>1,2</sup>.

O diazóxido é um vasodilatador benzotiazidínico não diurético que funciona como agonista de canais de K<sup>+</sup> específicos nas células beta pancreáticas, modulando, em indivíduos susceptíveis, a hipersecreção de insulina, sendo frequentemente utilizado no tratamento desta patologia<sup>1,3</sup>. É geralmente bem tolerado; o efeito lateral mais frequente é o hirsutismo, embora tenham sido descritos alguns efeitos adversos mais graves e raros<sup>1,3</sup>.

Apresenta-se o caso clínico de um lactente com HHPI com intoxicação acidental grave por diazóxido.

## DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Lactente do sexo masculino, previamente saudável, internado aos seis meses de idade num hospital terciário por crises tónico-clónicas generalizadas em contexto de hipoglicemia grave (glicemia inferior a 30

mg/dl), hipocetótica, de difícil controlo, com necessidade de perfusão contínua de glicose a 12-13 mg/kg/min por acesso venoso central associada à dieta para manutenção de níveis séricos de glicemia adequados. Não apresentava outros sinais ou sintomas e o exame objectivo era normal, sem traços dismórficos. Na colheita da anamnese foi negada a presença de antecedentes patológicos familiares de relevo.

O hemoleucograma com plaquetas e a bioquímica com ionograma, ureia, creatinina e enzimas hepáticas não revelaram alterações para além da hipoglicemia. O rastreio séptico foi negativo e a gasometria venosa e o estudo metabólico (amónia, perfil de acilcarnitinas e ácidos orgânicos) foram normais, excluindo defeitos da beta-oxidação.

O estudo imagiológico (ecografia abdominal e transfontanelar) não revelou alterações, assim como o ecocardiograma transtorácico, o electroencefalograma e o exame oftalmológico.

O estudo endocrinológico realizado em hipoglicemia demonstrou níveis séricos basais de insulina no limite superior do normal (7,4 mU/ml), com níveis séricos elevados de peptídeo C (1,57 ng/ml); os valores de IGF-1, IGFBP-3, TSH, T4 livre e cortisol encontravam-se dentro da normalidade.

Neste contexto foi realizada prova de glucagon, que foi positiva, tendo sido colocado o diagnóstico de hiperinsulinismo hipoglicémico persistente da infância (HPPI).

Foi iniciada terapêutica com diazóxido, com boa tolerância e normalização do perfil glicémico ao fim de três dias de tratamento, após ajuste progressivo da dose até 5,1 mg/kg/dia.

Teve alta hospitalar clinicamente bem, orientado para Consulta de Endocrinologia Pediátrica e mantendo, nos dois meses seguintes, um bom controlo metabólico com a terapêutica instituída, preparada e fornecida sob a forma de pó manipulado por uma farmácia extra hospitalar.

Aos oito meses de idade foi novamente admitido no serviço de urgência por febre, vômitos e descontrolo do perfil glicémico (glicemias capilares de 200-300mg/dl), com dois dias de evolução.

Na admissão apresentava razoável estado geral, sem particularidades no exame objectivo à excepção de sinais de desidratação ligeira e presença de obstrução nasal e rinorreia serosa discretas. Analiticamente foi objectivada cetonúria na tira-teste de urina e neutropenia moderada (900/uL) no hemograma. A proteína C reactiva (PCR) era negativa. Foi decidido internamento para vigilância e fluidoterapia endovenosa, tendo sido colocadas como hipóteses de diagnóstico a presença de infecção vírica das vias áreas superiores ou de sépsis, tendo mantido terapêutica com diazóxido na dose habitual de 5,1 mg/kg/dia durante 24 horas, até suspensão da mesma.

Ao longo das primeiras 48 horas de internamento foi verificado agravamento progressivo do estado geral, com aparecimento de irritabilidade acentuada, edema facial e das extremidades, crepitações inspiratórias na auscultação pulmonar, S3 na auscultação cardíaca, e de hepatomegalia (fígado palpável a 5 cm do rebordo costal direito). Mantinha hiperglicemia (200 mg/dl), pelo que foi suspensa a terapêutica com diazóxido. Analiticamente foi verificado agravamento da neutropenia (500/uL), com PCR negativa. Apresentava cetonúria e a gasometria venosa demonstrou acidose metabólica compensada. Foi realizado eco-

cardiograma transtorácico, que revelou hipertensão pulmonar, e ecografia toraco-abdominal que demonstrou ascite ligeira, hepatomegalia e derrame pleural bilateral de pequeno volume, tendo sido iniciada terapêutica com furosemida. Colheu rastreio séptico, que foi negativo.

Foram nesta altura colocadas como hipóteses de diagnóstico, para além de síndrome viral e sépsis, a presença de miocardite e de intoxicação por diazóxido.

Foi efectuada uma revisão da história clínica com os pais, confirmando-se novamente o cumprimento da terapêutica por parte da mãe quanto à dose ministrada e intervalos de administração, o que afastava a hipótese de intoxicação pelo fármaco. No entanto, foi constatado que teria sido iniciado o consumo de uma nova embalagem de diazóxido cerca de dois dias antes da apresentação do quadro clínico, desta vez sob a forma de suspensão oral e não em pó, como habitualmente. Foi verificada a concentração e datas de preparação e validade do diazóxido no rótulo do frasco contendo a medicação, fornecido pela habitual farmácia extra-hospitalar, não apresentando inconformidades. Foi contactada a farmácia extra hospitalar onde a suspensão oral de diazóxido tinha sido preparada e foi confirmado erro accidental na última preparação do fármaco, apresentando uma concentração quatro vezes superior à prescrita (20,4 mg/kg/dia), o que terá provocado intoxicação accidental por este fármaco.

Ao terceiro dia de internamento o lactente encontrava-se apirético e foi observado exantema maculopapular disperso, sugestivo de exantema súbito. Foi verificada, desde então, melhoria progressiva do estado geral, com diminuição e posterior desaparecimento dos edemas e resolução da hipertensão pulmonar.

A partir do oitavo dia de internamento foi observada normalização do perfil glicémico, tendo sido novamente instituída terapêutica com diazóxido, com boa tolerância.

O lactente teve alta hospitalar clínica-

mente bem, orientado para Consulta Externa de Endocrinologia Pediátrica, tendo retomado a dose habitual de diazóxido, com boa tolerância e bom controlo metabólico.

## COMENTÁRIOS

O HHPI é uma patologia rara e heterogénea, existindo formas focais e difusas que diferem quanto ao mecanismo molecular envolvido, apesar de a apresentação clínica de ambas ser semelhante<sup>1,2</sup>. O diagnóstico precoce e a instituição do tratamento adequado (inicialmente contemplando a perfusão endovenosa de glicose em alta dose, 10-13 mg/kg/min) são essenciais para evitar sequelas neurológicas graves e irreversíveis decorrentes da hipoglicemia persistente<sup>1,2</sup>. A maioria das formas difusas responde adequadamente ao tratamento médico com diazóxido ou octreotido (análogo da somatostatina)<sup>1-5</sup>. A abordagem cirúrgica electiva (pancreatectomia parcial ou total ou ressecção da lesão focal) é muitas vezes necessária e não deve ser protelada, principalmente nos casos refratários ao tratamento médico<sup>1-5</sup>.

O diazóxido é um fármaco utilizado habitualmente como primeira linha de tratamento do HHPI<sup>1-4</sup>. A dose inicial recomendada é de 5 a 15 mg/kg/dia, divididos em três tomas diárias, sendo desejável a utilização da menor dose eficaz<sup>1-4</sup>. É geralmente bem tolerado, sendo os efeitos laterais mais frequentes o hirsutismo e a retenção de fluidos<sup>1-4, 9, 10</sup>. Outros efeitos laterais mais graves e mais raros têm vindo a ser descritos na literatura, geralmente associados a doses mais elevadas de diazóxido (15 a 25 mg/kg/dia), sendo, tal como os previamente referidos, também dependentes da dose utilizada e geralmente reversíveis após a interrupção do tratamento<sup>1-4</sup>. Estes efeitos compreendem, entre outros, a neutropenia imuno-alérgica, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, e hipotensão<sup>1-6, 10</sup>.

Neste caso, o facto de o lactente estar medicado com uma dose baixa de diazóxido (5,1mg/kg/dia) atrasou a colocação da hipótese de intoxicação medicamentosa por este fármaco. A revisão da história clínica com a mãe foi fundamental na colocação desta hipótese diagnóstica, realçando a importância da colheita de uma anamnese exaustiva na abordagem de um doente pediátrico. A apresentação inicial com febre, provavelmente no contexto de uma infecção vírica concomitante, também foi um fator de confusão na abordagem diagnóstica. A resolução do quadro clínico após a interrupção do tratamento com diazóxido corrobora o diagnóstico de intoxicação por este fármaco.

O facto de o fármaco ser manipulado e preparado numa farmácia extra hospitalar pode ter dificultado a monitorização do tratamento, realçando-se a importância e a necessidade de um elevado nível de vigilância, sobretudo em terapêuticas com efeitos laterais potencialmente graves, como se verificou neste caso, salientando-se também o risco associado à manipulação destes fármacos por estas farmácias.

De referir ainda que não foram encontrados na literatura outros casos de intoxicação accidental por diazóxido durante o tratamento do HHPI.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tyrrel VJ, Ambler GR et al. Ten years' experience of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *J. Paediatr. Child Health* 2001;37:483-8.
2. Giurgea I, Ribeiro MJ, Boddaert N, et al. Congenital hyperinsulinism in newborn and infant. *Archives de pédiatrie* 2005;12:1628-35.
3. Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H et al. Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. *Eur J Pediatr* 1998; 157:628-33.
4. Ferraz D, Almeida M, Mello B. Uso de octreotida na hipoglicemia hipoglicêmica persistente infantil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49(3):460-7.
5. Kane C, Lindley K, Johnson P, James RFL, Milla P, Aynsley-Green A, Dunne M. Therapy for persistent hypoglycaemic hypoglycaemia of infancy. Understanding the responsiveness of beta cells to diazoxide and somatostatin. *J Clin Invest* 1997;100 (7):1888-93.
6. Silvani P, Camporesi A, et al. A case of severe diazoxide toxicity. *Pediatric Anesthesia* 2004;14:607-9.
7. Nebesio TD, Hoover WC, Caldwell RL, et al. Development of pulmonary hypertension in an infant treated with diazoxide. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20(8):939-44.
8. Yildizdas D, Erdem S, et al. Pulmonary hypertension heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. *Adv Ther* 2008;25(5):515-9.
9. Abu-Osba YK, Manasra KB, Mathew PM. Complications of diazoxide treatment in persistent neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child* 1989;64:1496-1500.
10. McGraw ME, Price DA. Complications of diazoxide in the treatment of nesidioblastosis. *Arch Dis Child* 1985;60:62-4.