

Estado Mental alterado num Adolescente

Patricia M. Jones^{1, 2, *}

Afiliação dos Autores

¹ *Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center and*

² *Children's Medical Center, Dallas, TX.*

* Endereço para correspondência do autor: Children's Medical Center, 1935 Medical District Dr., Dallas, TX 76018. Fax 214-456-4713; e-mail patti.jones@childrens.com.

DESCRIÇÃO DO CASO

Um homem latino-americano de 13 anos de idade apresentou-se ao departamento de emergência (ED) 3 com um estado mental alterado (AMS) depois de uma história de 4 dias de náuseas e vômitos. Os valores de eletrólitos, glicose, uréia, creatinina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, cálcio e um hemograma completo estavam todos dentro de seus intervalos de referência. Os sintomas dos pacientes foram tratados com fluidos intravenosos e um medicamento antiemético. Sentiu-se melhor, com alta hospitalar. Em casa, o paciente continuou a vomitar tudo o que comeu ou bebeu, mesmo depois de receber a sua medicação antiemética. Duas horas depois de tomar o anti-emético, ele começou a dizer coisas que não fazem sentido. Ele foi dormir, mas acordou várias horas depois gritando, agitado, e precisando de contenção de modo a não ferir a si mesmo.

O paciente foi levado de volta para a ED 40 h após sua apresentação inicial. Ele estava reagindo de forma aleatória ao contato, mas não responsivo à voz. Ele foi internado na unidade de terapia intensiva pediátrica. Ele recebeu o aciclovir para possível encefalite por herpes e cefotaxima até que a causa de seus sintomas estivesse determinado a não ser sepse. Os testes de uma amostra a partir de uma punção lombar apresentaram valores normais para a glicose, proteínas e contagem de células, e antivirais e antibióticos foram interrompidas. O paciente também recebeu lorazepam para a agitação e midazolam para sedação antes de sofrer uma tomografia computadorizada da cabeça, cujos resultados foram normais. Um rastreamento abrangente de drogas na urina mostrou apenas benzodiazepínicos do midazolam.

A história clínica do paciente indicou apresentação aos 11 anos com uma história de 3 dias do vômito e mudanças no estado mental. Nessa apresentação, ele estava com sono, era difícil despertar e mostrou diminuição do tônus muscular. Os resultados de uma tomografia computadorizada da cabeça naquele momento eram normais. Os resultados dos exames laboratoriais, incluindo os de eletrólitos, glicose, cálcio, magnésio, fósforo, gases sanguíneos, e um hemograma completo com diferencial estavam dentro de seus respectivos intervalos de referência. Uma screening de drogas na urina detectou prometazina, que havia sido prescrita para náuseas e vômitos. Na época da primeira visita, a alteração no estado mental do paciente foi atribuída a uma reação adversa à prometazina. Um teste para a amônia não foi pedido. A história familiar foi notável na medida em que o primeiro filho de sua mãe tinha morrido no 8º dia de vida de causas desconhecidas.

QUESTÕES A CONSIDERAR

1. Qual o diagnóstico diferencial de um adolescente que se apresente com AMS?
2. O que é no diagnóstico diferencial de hiperamonemia?
3. Qual a relevância da história familiar neste caso?

Após a chegada na unidade de terapia intensiva pediátrica para a visita atual, o paciente foi submetido a testes de eletrólitos e gases sanguíneos com um instrumento de point of care, que apresentaram aumentos apenas acima dos intervalos de referência para sódio, pH e bicarbonato, com um valor limite -baixo para Pco₂ (pressão parcial de CO₂). A concentração de amoníaco era 308 pmol / L (intervalo de referência,

<50 mmol / L). Consultamos Genetics, e eles entrevistaram os pais. A entrevista revelou que, embora o paciente não era estritamente vegetariano, ele evitou proteína animal em sua dieta. Ele não comeu carne alguma e evitou leite e queijo. Foram solicitadas análises de ácidos orgânicos urinários e aminoácidos do plasma.

DISCUSSÃO

Um erro inato do metabolismo (EIM) é comumente parte do diagnóstico diferencial de uma criança doente ou uma criança pequena, mas não é considerado geralmente para AMS em um adolescente. O diagnóstico diferencial para um adolescente com AMS inclui intoxicação por drogas, trauma, eventos cerebrovasculares e sepse / infecção. Screening de drogas na urina por imunoensaio para detectar classes de drogas de rua que possam produzir alterações AMS, tais como barbitúricos e benzodiazepínicos. Um rastreio abrangente de toxicologia foi solicitado, porque overdoses de medicamentos de prescrição, como antidepressivos tricíclicos ou antieméticos, também são causas comuns de mudanças AMS na população pediátrica. Os resultados da triagem de drogas foram negativos, exceto para os medicamentos que o paciente havia tomado. Os resultados negativos em tomografia computadorizada e uma ressonância magnética durante a segunda admissão descartou trauma e eventos cerebrovasculares.

Com as causas comuns de AMS descartada, uma IEM deve ser considerada. Além disso, a morte de seu irmão de causas desconhecidas sugere uma indicação para um processamento IEM. Neste caso, o paciente havia sido levado ao hospital três vezes por mudanças AMS antes da medição de amônia que levou ao seu diagnóstico fosse solicitada. Porque IEMS nem sempre presente de uma forma clássica e porque muitos IEMS apresentam aumento de amônia, este teste deve ser incluído como parte da avaliação inicial de uma mudança AMS em um paciente em uma instituição pediátrica. Uma medição de amônia na primeira visita ED poderia ter permitido um diagnóstico a ser feito dois anos antes.

A amônia é um subproduto catabólico de desaminação de aminoácidos. As enzimas do ciclo da uréia, encontrada apenas no fígado, removem a amônia de forma eficiente. Quando o ciclo da uréia não está funcionando corretamente, no entanto, seja devido a um defeito no próprio ciclo ou para disfunção hepática, os outros meios metabólicos de

remoção de amônia são insuficientes para manter as concentrações normais de amônia. Como a concentração de amônia no sangue aumenta, o metabolismo é deslocado para a produção de glutamina, o que permite que a amônia seja armazenada nos tecidos em forma de aminoácidos relativamente não tóxico. Concentrações de glutamina em crianças com um IEM que aumenta a concentração de amônia também são monitorados para determinar quando o excesso de amônia nos tecidos está diminuindo.

O amoníaco em uma amostra de plasma pode ser falsamente aumentada pela contaminação atmosférica por amônia, pelo tabagismo, ou por estase prolongada durante a punção venosa. Se a amostra não é centrifugada e analisada imediatamente, a amônia é formada pela desaminação contínua de aminoácidos. Os aumentos de concentração de 20% na primeira hora e por até 100% por 2 h. As amostras de plasma para testes de amônia devem ser colocadas imediatamente em água com gelo e transportadas para análise o mais rapidamente possível. O aumento da amônia em um paciente com uma mudança AMS é um achado laboratorial crítico que deve ser tratada. A concentração de amônia, muitas vezes não se correlaciona com os sintomas neurológicos observados. Em geral, os pacientes com valores <100 mmol / L são assintomáticos. Os valores entre 100 e 500 mmol / L são associados com uma variedade de sintomas, incluindo perda de apetite, vômitos, ataxia, irritabilidade, letargia, combatividade, distúrbios do sono, delírios e alucinações. As concentrações de amônia > 500 pmol / L estão associados com o edema cerebral, coma e alterações citotóxicas no cérebro. Os efeitos neurotóxicos de amônia incluem a redução do fluxo sanguíneo cerebral, a redução no metabolismo energético celular, sistemas de neurotransmissores inibidos, alterações nas funções potencial e mitocondrial da membrana, e inchaço de astrócitos. Formação de glutamina no interior astrócitos desempenham um papel neste último efeito (1).

O diagnóstico diferencial da hiperamonemia na população pediátrica inclui hiperamonemia transitória do recém-nascido e um grande número de IEMS, incluindo organicoacidopatias, defeitos do ciclo da uréia, acidose láctica congênita, e algumas aminoacidopatias (2). O fígado imaturo no período de recém-nascido com enzimas do ciclo da uréia imaturo concomitantes ou uma disfunção hepática generalizada podem também contribuir.

Hiperamonemia acompanhado por cetose e ânion-gap acidose sugere distúrbios ácidos orgânicos. Quando o estado da glicose e o estado ácido / base são normais, como neste paciente, perturbações do ciclo da ureia são a causa mais provável. Análises de ácidos e aminoácidos orgânicos podem ser usados para resolver o diagnóstico diferencial.

RESOLUÇÃO DO CASO/ SUMÁRIO

Uma análise do ácido orgânico de urina do paciente mostrou excreção maciça de ácido orótico e uracil, e uma análise de aminoácidos mostrou uma concentração glutamina > 1500 pmol / L. Estes achados bioquímicos foram consistentes com deficiência de ornitina transcarbamilase (OTC).

Deficiência de OTC é o distúrbio do ciclo da ureia mais comum, ocorrendo em uma incidência de cerca de 1 em 30 000 indivíduos. A doença não é detectada em triagem de recém-nascidos, porque as anormalidades bioquímicas são detectadas em amostras de urina e de sangue são utilizadas para o rastreio do recém-nascido. Deficiência de OTC é a única perturbação do ciclo da ureia ligado ao X (3). Mulheres heterozigóticas apresentam

frequentemente uma apresentação leve, ou elas podem ser assintomáticas. Os machos tendem a experimentar um curso de doença grave e muitas vezes não sobrevivem ao primeiro episódio de hiperamonemia, o que normalmente ocorre quando a proteína é introduzida na dieta. As concentrações de amônia podem chegar tão alto quanto 1000-3000 mmol / L. Um macho adolescente apresenta com OTC é raro. O diagnóstico é muitas vezes adiado nos casos de início tardio porque os sintomas mais comuns (AMS ou mudanças de comportamento e vômito cíclico) são muito inespecíficos.

Os principais tratamentos para distúrbios do ciclo da ureia são para reduzir as concentrações de amônia, ajustar a dieta para manter baixo o nitrogênio dietético, e induzir as vias alternativas de excreção de nitrogênio (4). Fig. 1 é uma representação esquemática do ciclo de ureia e as intervenções comuns, incluindo a condução do ciclo de ureia com suplementos de arginina ou citrulina e por administração de compostos, tais como benzoato de sódio ou fenilacetato de sódio para formar complexos com amônia, que pode ser excretado na urina. Manter dieta de baixo nitrogênio vai ajudar a reduzir a formação de amônia.

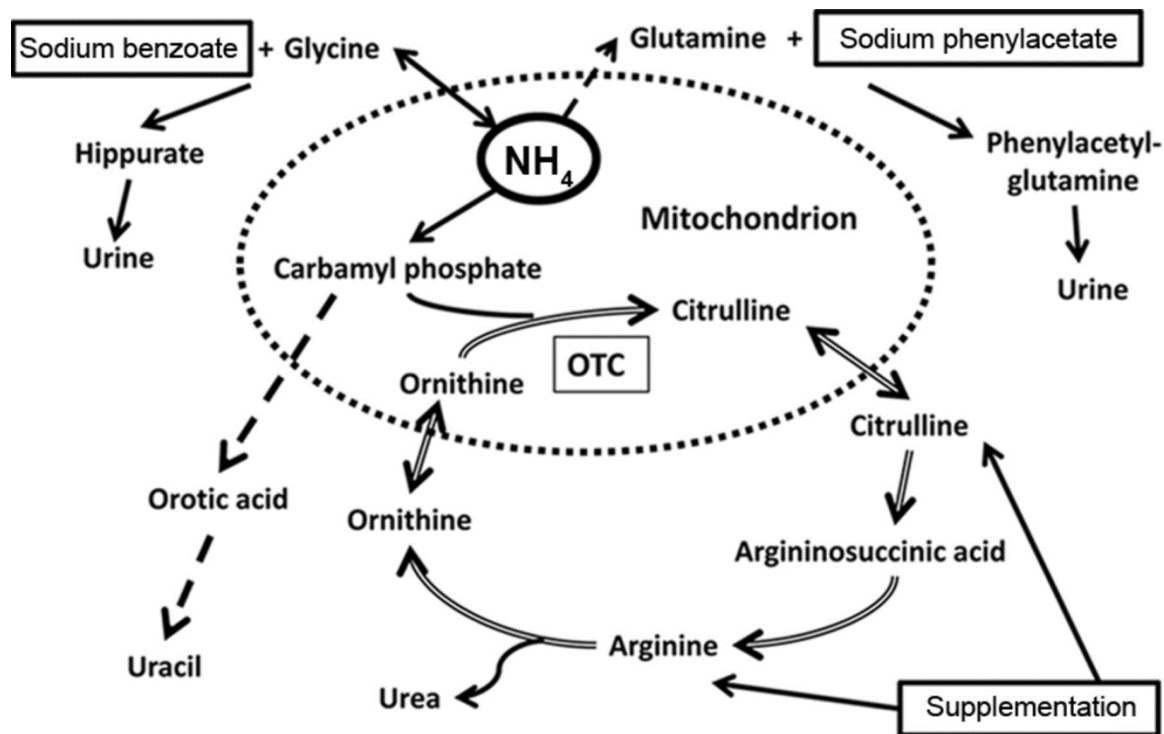


Fig. 1. Diagrama do ciclo da ureia (setas de linha dupla) que mostra as opções de tratamento (caixas em negrito) para a remoção de amônia a partir do sistema.

Concentrações de amônia deste paciente variou nos três dias antes que os resultados orgânicos de ácidos e aminoácidos que indicam deficiência de OTC (Fig. 2). As concentrações de amônia aumentaram sempre que o paciente não estava completamente sem alimentos. Após o diagnóstico, ele foi tratado com fenilbutirato de sódio (que é metabolizado para fenilacetil-CoA) para remover o complexo e glutamina. L-citrulina foi adicionado 2 dias mais tarde, num esforço para aumentar ainda mais o ciclo da ureia. Apesar destes tratamentos, a concentração de amônia do paciente continuou a aumentar sempre que ele consumisse alimentos

sólidos. No 6º dia de hospitalização, ele foi colocado em hemofiltração veno-venosa contínua (CVVH) para remover a amônia de seu corpo. Após 4 dias de o paciente com CVVH e depois de adicionar lentamente o alimento sólido de volta à sua dieta, a concentração de amônia permaneceu baixo, e o paciente foi removido da CVVH. Ele recebeu alta hospitalar com suplementação de citrulina e fenilbutirato de sódio. Seqüenciamento genético para confirmar o diagnóstico mostrou uma mutação homocigota, c.392A> T (p.L131S), que tem sido relatada em um paciente com deficiência de OTC com doença de início tardio (5).

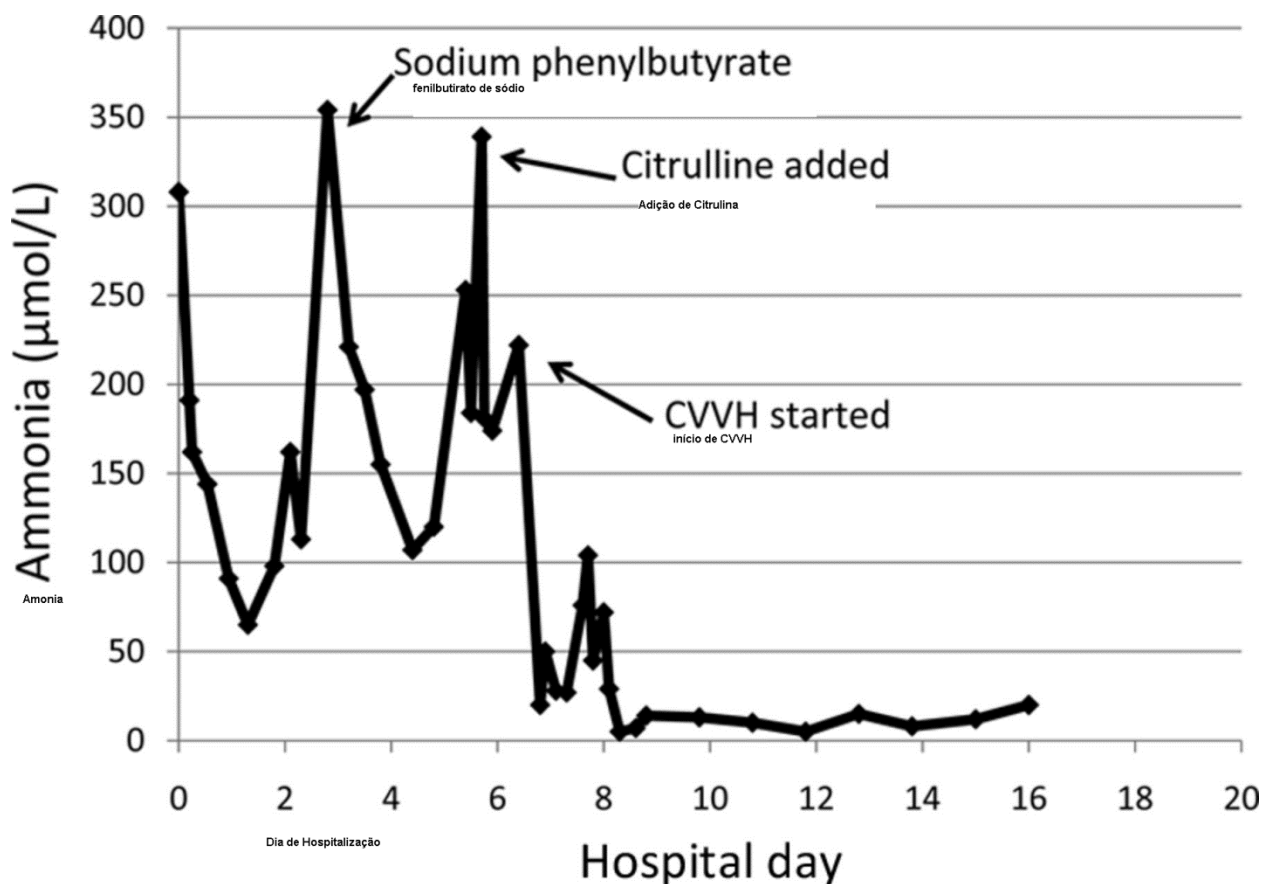


Fig. 2. As concentrações de amônia sérica do paciente durante a sua internação. Pontos de tratamento são mostrados.

PONTOS PARA RELEMBRAR

- Um IEM pode ser exposto pelo estado catabólico induzido por uma infecção simultânea ou doença; assim, devem ser considerados IEM, mesmo na presença de tais doenças para evitar um atraso no diagnóstico.
- Um AMS podem indicar concentrações elevadas amônia.

- Nem todos os IEMS se apresentam na forma clássica. Em pacientes pediátricos, uma IEM deve sempre fazer parte do diferencial.
- Análise de amônia deve ser parte de um exame de sangue padrão em uma ED pediátrica, especialmente quando um IEM é suspeita e para os casos com alterações AMS.

Notas de Rodapé

3 abreviaturas não padronizadas:

ED,
serviço de urgência;
AMS,
alteração do estado mental;
Pco₂,
Pressão parcial de CO₂;
IEM,
erro inato do metabolismo;
OTC,
transcarnilase ornitina;
CVVH,
hemofiltração veno-venosa contínua.

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: os autores não declararam quaisquer potenciais conflitos de interesse.

Recebido para publicação 03 de outubro de 2012.

Aceito para publicação em 07 de janeiro de 2013.

© 2013 A Associação Americana de Química Clínica

Referências

1. Perazzo JC, Tallis S, Delfante A, Souto PA, Lemberg A, Eizayaga FX, Romay S. *Hepatic encephalopathy: an approach to its multiple pathological features*. *World J Hepatol* 2012;4:50–65.
2. Batshaw ML. *Hyperammonemia*. *Curr Probl Pediatr* 1984;14:1–69.
3. Sarafoglou K, Hoffman GF, Roth KS, Summar ML. *Urea cycle disorders*. In: Sarafoglou K, Hoffman GF, Roth KS, eds. *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*. New York: McGraw-Hill; 2009;141–52.
4. Summar ML, Lanpher BC, Gropman A, Chapman KA, Lichter-Konecki U, *Urea Cycle Disorders Consortium*, Summar ML. *Urea cycle disorders overview*. *GeneReviews* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/> (Accessed October 2012).

5. Yamaguchi S, Brailey LL, Morizono H, Bale AE, Tuchman M. *Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarnilase (OTC) gene*. *Hum Mutat* 2006;27:626–32.

Comentários

Kimberly A. Chapman*

Afiliação dos Autores

Section of Genetics and Metabolism, Children's National Medical Center, Washington, DC.

* Endereço para correspondência: 111 Michigan Ave. NW, Suite 1950, Washington, DC 20010. Fax 202-476-2390; e-mail kchapman@childrensnational.org.

Apesar de muitos erros inatos do metabolismo (IEM) serem identificados na infância ou no início da infância, quase todo o IEM pode apresentar em qualquer idade, como ilustrado no caso descrito por Jones. Este caso destaca a importância de incluir IEM em um diagnóstico diferencial. Defeitos do ciclo da uréia devem ser considerados num adolescente ou adulto com alterações do estado mental. Para fazer esse diagnóstico e facilitar rapidamente o tratamento que potencialmente salvam vidas exige uma mensuração de amônia plasma. Como o teste de amônia não é um teste de laboratório na "bateria típica", que deve ser considerado e ordenado para qualquer paciente que apresenta um estado mental alterado, como o autor afirma corretamente. A amônia é sensível e deve ser colhido e medido corretamente. Este caso também ilustra como a história do paciente e da família são importantes quando se avalia um indivíduo com alterações do estado mental. Este paciente não só tinha experimentado um episódio anterior de confusão, mas também tinha uma dieta restritiva incomum e história familiar (irmão morrer na infância), a respeito de uma IEM. A obtenção de uma história para qualquer paciente é fundamental, e que identificam características do IEMS pode facilitar o diagnóstico e tratamento precoce. Apesar de raros, os defeitos do ciclo da uréia podem se apresentar em qualquer idade, inclusive durante a adolescência e na idade adulta. Deficiência de ornitina transcarnilase em adultos já foi relatado em vários casos. É herdada de forma recessiva ligada ao X. As fêmeas podem apresentar se elas também são apresentam lionização. Mutações mais leves podem

levar a apresentações tardias em machos. Este caso nos lembra que se lembrar de considerar IEMS e medir amônia.

Notas de Rodapé

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: os autores não declararam quaisquer potenciais conflitos de interesse.

Recebido para publicação 08 de julho de 2013.

Aceito para publicação em 10 de julho de 2013.

© 2013 A Associação Americana de Química Clínica

Comentário

Mark D. Kellogg*

Afiliação dos Autores

Department of Laboratory Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, MA.

* Endereço para correspondência do Autor: Boston Children's Hospital, Department of Laboratory Medicine, 300 Longwood Ave., Boston, MA 02115. Fax 617-730-0383; e-mail mark.kellogg@childrens.harvard.edu.

Apesar de muitos erros inatos do metabolismo estarem (IEM) presentes nos primeiros meses de vida, estima-se que exista mais de 50% dos pacientes com um IEM presente após o primeiro ano de vida e durante a infância tardia ou a adolescência (1). Este caso é de uma IEM apresentando-se como um estado mental alterado em um adolescente.

Embora a apresentação da deficiência de ornitina transcarbamilase em um adolescente do sexo masculino é bastante raro, este caso ressalta a importância de manter IEMS no diagnóstico diferencial. IEMS que podem se apresentar mais tarde incluem deficiências sulfatase, leucodistrofias e gangliosidose (1, 2). Os adultos não estão excluídos da possibilidade de apresentação tardia de erros inatos, quer Doença de Krabbe, homocistinúria, e até mesmo a fenilcetonúria apresentaram na idade

adulta. Além estado mental alterado, sintomas de paraplegia espástica, movimento progressivo descordenado, e movimentos involuntários são apenas alguns dos achados neurológicos que podem ser vistos no IEMS de início tardio (1).

Conforme discutido neste caso, o reconhecimento de que os sintomas ou sinais de intoxicação neurológica podem ser atribuídos ao aumento das concentrações de amônia no plasma é um ponto chave, e colaboração com colegas clínicos para lembrá-los dessa possibilidade é necessária. Solicitação de teste de amônia e continuou reforço da coleta adequada e manipulação para garantir resultados de qualidade é outro aspecto que os químicos clínicos devem considerar quando se trabalha em instituições pediátricas. Preservar a integridade da amostra pré-analítica não pode ser subestimada quando se lida com amônia.

Por fim, este caso demonstra mais uma vez o valor da história da família na criação de um diagnóstico diferencial. A perda de um filho nos primeiros meses de vida, por razões desconhecidas deve incluir IEMS na lista de possíveis diagnósticos e, talvez, levar ao reconhecimento antes dos distúrbios de início tardio.

Notas de Rodapé

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: Após o envio do manuscrito, todos os autores preencheram o formulário de divulgação autor. Divulgações e / ou potenciais conflitos de interesse:

Emprego ou Liderança: Nenhum declarado.

Consultor ou Consultivo Função: MD Kellogg, Claritas Genomics, Berg Diagnostics, e sétimo sentido Biosystems.

Da propriedade: Nenhum declarado.

Honorários: Nenhum declarado.

Financiamento de Pesquisa: Nenhum declarado.

Prova Pericial: Nenhum declarado.

Patentes: Nenhum declarado.

Recebido para publicação 16 de julho de 2013.

Aceito para publicação em 18 de julho de 2013.

© 2013 A Associação Americana de Química Clínica

Referências

1. Nassogne MC, Hertz-Pannier L. *Metabolic diagnostic work-up in chronic conditions. Hanb Clin Neurol* 2013;113:1563–80.
2. Patterson MC. *Inborn errors of metabolism for child neurology residents. Semin Pediatr Neurol* 2011;18:95–7.

Fig 1

Sodium benzoate: benzoato de sódio
Glycine: glicina
Hippurate: hipurato
Urine: urina
Orotic acid: ácido orótico
Uracil: uracil
Carbamyl phosphate: carbamil fosfato
Ornithine: ornitina
Urea: uréia
Mitochondrion: mitocôndria
Glutamine: glutamina
Sodium phenylacetate: fenilacetato de sódio
Citrulline: citrulina
Phenylacetylglutamine: fenil acetil glutamina
argino succinic acid: ácido argino succinico
arginine: arginina
Supplementation: suplementação