

Convulsiones como primera manifestación de trastorno del metabolismo de la glucosa

Seizures as the first clinical sign of glucose metabolism disorders

María Pilar Bahillo-Curienes¹, Selma Vázquez-Martín², Jorge Carranza-Ferrer³, Noelia Orellana-Castillejo⁴, Rodrigo Burgueño-Rico⁵

¹Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

²Neurología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Valladolid. Valladolid

³Servicio de Urgencias Pediátricas. Hospital Clínico Universitario Valladolid. Valladolid

⁴Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Valladolid. Valladolid

⁵Servicio de Urgencias Pediatría. Hospital Clínico Universitario Valladolid. Valladolid

Resumen

Antecedentes: Las convulsiones son signos típicos de las patologías neurológicas, aunque pueden aparecer acompañando a trastornos metabólicos diversos, entre ellos los trastornos del metabolismo hidrogenado. Es bien conocido que las convulsiones pueden acompañar a la hipoglucemia severa, siendo su presencia muy inusual en pediatría cuando los niveles de glucosa se encuentran elevados, y más aún, como primera manifestación clínica de diabetes tipo 1. **Casos clínicos:** Describimos dos casos clínicos en los cuales las convulsiones fueron la primera manifestación clínica de los trastornos del metabolismo de la glucosa. En el primer caso, las convulsiones fueron secundarias a hipoglucemia severa en un niño de 16 meses y constituyeron la primera manifestación clínica de un hiperinsulinismo congénito. En el segundo caso clínico, se presenta un varón de 11 años que consulta en el Servicio de Urgencias por crisis convulsivas parciales, como único síntoma y presentación atípica de diabetes. **Conclusiones:** Ambos casos subrayan la importancia de considerar la determinación de la glucemia capilar en todos los niños con cualquier tipo de convulsión en los Servicios de Urgencias,

dado que las convulsiones pueden ser la primera y única manifestación de los trastornos del metabolismo glucídico.

Palabras clave: Convulsiones, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperinsulinismo

Abstract

Background: Seizures are typical symptoms of neurological disorders, although they may appear accompanying metabolic disorders such as glucose metabolism disorders. Seizures are well-known to accompany severe hypoglycemia, but their presence is unusual when glucose levels are very high, even more so, as the first clinical symptom of type 1 diabetes. **Main findings:** We report two clinical cases in which seizures were the first clinical signs of glucose metabolism disorders. In the first clinical case, seizures were secondary to severe hypoglycemia in a 16 month-old boy and were reported as the first clinical symptom of congenital hyperinsulinism. In the second clinical case, an eleven years-old boy presented at the emergency room with partial seizures as an atypical presentation of new onset type 1 diabetes. **Conclusions:** These cases highlight the need to consider testing capillary blood glucose levels in children with all kinds of seizures in the emergency rooms, because they may be the first and only clinical symptom of glucose metabolism disorders.

Key Words: Seizures, Hypoglycemia, hyperglycemia, hyperinsulinism

Correspondencia:

María Pilar Bahillo-Curienes, Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Avda Ramón y Cajal, 3º, 47005, Valladolid, Tel: 983420000
E-mail: pilarbahillo@yahoo.es
E-mail: mpbahillo@saludcastillayleon.es

Introducción

Las convulsiones son una manifestación frecuente de patología neurológica, pudiendo ser secundarias a trastornos metabólicos, entre los que destacan los trastornos del metabolismo de la glucosa. La glucosa desempeña un papel fundamental en el funcionamiento cerebral, al ser el principal sustrato energético ⁽¹⁾. Las convulsiones son complicaciones bien conocidas de la hipoglucemia severa, pero son muy infrecuentes en caso de hiperglucemia, habiéndose descrito ocasionalmente en pacientes adultos con hiperglucemia no cetósica ⁽¹⁾. A continuación se presentan dos casos clínicos en los que las convulsiones fueron el signo guía para el diagnóstico de trastornos del metabolismo glucídico.

Casos clínicos

Caso 1

Niño de 16 meses trasladado al Servicio de Urgencias Pediátricas tras episodio convulsivo tónico-clónico generalizado de 3 minutos de duración mientras se encontraba en la guardería. No presentaba fiebre. Como única sintomatología acompañante referían diarrea de escasa cuantía en el día previo con un vómito aislado. A su llegada se detectó una glucemia de 20 mg/dl con cetonemia negativa (0,1 mmol/l). **Antecedentes familiares:** Primer hijo de padres sanos no consanguíneos, sin enfermedades familiares relevantes. **Antecedentes personales:** Embarazo bajo control médico, de curso normal, sin detectarse diabetes gestacional ni intolerancia hidrocabonada. Parto vaginal, eutócico a las 40 semanas de edad gestacional con somatometría normal al nacimiento [Peso 3.350 gr (-0,12 SDS), longitud 50 cm (-0,23 SDS)]. No existía historia documentada de hipoglucemia en el periodo neonatal y hasta el episodio convulsivo no presentó problemas de salud, a excepción de varios broncoespasmos en el primer año de vida que fueron tratados de forma ambulatoria. Recibió lactancia materna exclusiva durante 5 meses, con introducción de alimentación complementaria sin incidencias. Su desarrollo psicomotor era completamente normal, así como su desarrollo póndero-estatural (el peso discurría en percentil 10-25 y la talla en percentil 50-75). La exploración física al ingreso (tras ceder el episodio convulsivo) fue normal, con ausencia de rasgos dismórficos y hepatomegalia. Se llevó a cabo una exploración neurológica completa, con normalidad de la misma. Al ingreso presentó una analítica sanguínea normal (incluidas transaminasas), a excepción de niveles bajos de glucemia, descartándose alteraciones iónicas asociadas (sodio, potasio, calcio total, calcio iónico y magnesio

normales). La gasometría a su llegada a Urgencias mostró un pH de 7,29, una pCO₂ de 33, un HCO₃ de 18 mmol/l y un lactato de 1 mmol/l. En el Servicio de Urgencias se administraron varios bolos de suero glucosado al 10% sin adecuada respuesta, iniciándose perfusión intravenosa con suero glucosado al 10%. Durante el ingreso presentó necesidades elevadas de glucosa intravenosa (máximo 11 mg/kg/min) con hipoglucemias recurrentes, la mayoría de ellas tras ingesta pero en otras ocasiones erráticas, con niveles anormalmente detectables de insulina (3,8 µU/ml) y niveles bajos de beta-hidroxibutirato (cetonemia negativa) y bajos de ácidos grasos libres. Se realizaron estudios hormonales y metabólicos complementarios siempre en muestra crítica, es decir, en hipoglucemia constatada. Las determinaciones de hormona de crecimiento y cortisol fueron normales, así como el amonio (varias muestras con valor máximo de 61 µg/dl, para valores normales entre 10 y 90), el lactato, los ácidos orgánicos en orina, los aminoácidos en sangre y orina, la carnitina total y libre, el perfil de acilcarnitinas y los cuerpos reductores en orina. En la Tabla 1 se pueden ver los datos analíticos más relevantes de forma detallada. Se realizó un test de glucagón, el cual mostró una respuesta positiva (glucemia previa al test 39 mg/dl, con ascenso a 120 mg/dl tras administración de glucagón). Las necesidades elevadas de glucosa intravenosa (11 mg/kg/min), junto a los niveles anormalmente elevados de insulina en hipoglucemia y la negatividad de la cetonemia orientaron hacia el diagnóstico de hiperinsulinismo congénito. Se inició tratamiento con diazóxido a dosis inicial de 10 mg/kg/día, dividido en tres dosis, con buena respuesta y normalización de las cifras de glucosa a las 48-72 de iniciada la medicación, permitiendo la retirada de los aportes intravenosos de glucosa y siendo dado de alta a los tres días de iniciar la medicación, con estrecho seguimiento ambulatorio. Se realizó estudio genético, con resultado negativo del mismo: genes *GCK*, *ABCC8*, *KCNJ11*, *HNF4a*, *HNF1a*, *TMRT10*, *SCL16A1*, *INSR*, *HADH*, *GLUD1*.

Caso 2

Niño de 11 años, de origen caucásico, previamente sano, con cefalea occipital de 15 días de evolución, acompañada en los últimos 4 días de episodios repetidos de movimientos clónicos de extremidad superior derecha y debilidad de dicha extremidad de escasos segundos de duración (<20 segundos), impidiendo prensión digital adecuada y ejecución de tareas manuales finas. Se acompañaban de desviación óculo-cefálica ipsilateral concomitante sin afectación del nivel de conciencia. Carecía de antecedentes familiares y personales de interés, a excepción de discromatopsia en seguimiento en Oftalmología. No refería ingesta de ninguna medi-

Tabla 1. Muestras en hipoglucemia y otras muestras obtenidas en los primeros días de hospitalización y en la primera visita tras el alta hospitalaria.

	Urgencias	Ingreso					Primer control tras el alta hospitalaria
Glucemia (mg/dl)	20	91	41	40	93	44	79
Insulina (μ UI/ml)	3,8	15,8	3,71	3,2	0,46	--	1,7
Péptido C (ng/ml)	0,8	2,4	0,8	1,5	0,3	--	0,6
GH (ng/ml)	2,42	--	4	---		--	--
IGF-1 (ng/ml)	51,2	62	62	---	--	--	--
pH	7,29	--	7,35	7,37	--	7,34	--
HCO ₃ (mmol/l)	18	--	19	19,1	---	21	--
Cortisol (μ g/dl)	13,48	--	15,71	---	---	--	--
Bhidroxibutirato (mmol/l)	0,1	0	0	0,2	---	2,4	0,1
Lactato (mmol/l)	1	--	1,1	1,5	---	1	--
Amonio (μ g/dl)	61	--	48	46	---	--	--
Diazóxido	No	No	No	No	Si	Si	Si

cación. En la exploración física: normal salvo los hallazgos neurológicos descritos, Glasgow 15, peso=37,4 kg, talla=146,2 cm (-0,11 SDS), IMC=17,5 kg/m² (-0,33 SDS), TA 113/70 mmHg, testes 8 cc, vello pubiano incipiente. En el Servicio de Urgencias Pediátricas Hospitalarias se realizó gasometría capilar en la que se constató hiperglucemia con normalidad de iones (a excepción de hiponatremia secundaria a hiperglucemia, con cifras normales de sodio corregido) y pH, ampliándose el estudio analítico. Los datos analíticos más relevantes fueron los siguientes (permaneciendo el resto de parámetros analíticos incluido el ionograma, el calcio total, el calcio iónico y el magnesio, dentro de la normalidad): la glucemia de 802 mg/dl, la osmolaridad sérica de 287 mosm/l, la HbA1c >14 %, el betahidroxibutirato de 6,8 mmol/l, el péptido C de 0,7 ng/ml, la insulina de 1,7 μ UI/ml, y el resto normal. La gasometría venosa a su llegada mostró el siguiente resultado: pH de 7,39, HCO₃ de 21,1 mmol/l, PCO₂ de 33,7 mmHg y EB de -5,01 mmol/l. Se realizó estudio de inmunidad pancreática, con negatividad de anticuerpos IA2, GAD y anti-insulina. Rehistoriando al paciente reconoció poliuria y polidipsia en el último mes. Con el diagnóstico de diabetes tipo 1 (DM1) se inició hidratación e insulino-terapia (dosis máxima de insulina durante el ingreso 1 UI/kg/día). Los paroxismos motores desaparecieron completamente tras la normalización de los niveles de glucemia. Durante el ingreso se realizó angioresonancia magnética cerebral y electroencefalograma que resultaron normales. Fue dado de alta al cuarto día de estancia, completa-

mente asintomático, con insulino-terapia subcutánea en múltiples dosis con buen control glucémico.

Discusión

Aunque las convulsiones son síntomas típicos de los trastornos neurológicos, pueden aparecer en el contexto de trastornos metabólicos. Las convulsiones pueden asociarse a hipoglucemia severa, pero su presencia es inusual en hiperglucemia, siendo incluso más raro como primer síntoma de diabetes. Las convulsiones fueron el primer síntoma en ambos casos. En el primero, se desencadenaron por la hipoglucemia secundaria al hiperinsulinismo congénito. Parece un comienzo tardío de esta entidad, con buena respuesta al diazóxido y con estudios genéticos negativos, como ha sido descrito previamente ⁽²⁾. La hipoglucemia puede inducir síntomas severos incluyendo algunos de ellos neurológicos, como confusión, torpeza motora, hipotonía y crisis convulsivas las cuales representan un síntoma agudo común ⁽¹⁾. Los niveles significativamente bajos de la glucosa pueden alterar la excitabilidad cortical determinando una desproporción entre la excitación y la inhibición ⁽¹⁾. Aunque en hipoglucemia el tipo más común de convulsiones son las tónico-clónicas generalizadas pueden aparecer otros tipos.

En el segundo caso, las crisis parciales fueron la única sintomatología referida y sólo cuando la anamnesis fue redirigida aparecieron otros síntomas típicos de diabetes. Los signos neurológicos

asociados con el comienzo de la diabetes en niños (letargia, disminución del nivel de conciencia, coma...) son bien conocidos pero relativamente raros^(3,4). Otras presentaciones neurológicas no comunes, que pueden ser vistas en pacientes adultos con DM1 al diagnóstico (ataxia cerebelosa, hemibalismo-corea, neuropatía periférica, etc...) son extremadamente raras en niños⁽³⁾. Las convulsiones como primer síntoma clínico de diabetes son muy raras y el mecanismo desconocido, habiéndose descrito crisis parciales en diabetes hiperosmolar no cetósica en pacientes adultos⁽¹⁾, invocándose varias teorías incluyendo la hiperosmolaridad, la hiperglucemia y la hiponatremia⁽¹⁾. Se ha hipotetizado que la hiperglucemia lleva a un descenso en el umbral epileptógeno, incrementando el metabolismo del GABA y disminuyendo por tanto sus niveles⁽¹⁾. Sin embargo, cuando los cuerpos cetónicos son altos, el GABA aumenta en el sistema nervioso central debido a una mayor actividad de la descarboxilasa de ácido glutámico que lleva a la elevación del umbral epileptógeno⁽¹⁾. La cetosis tiene una acción anticonvulsivante y como resultado, las crisis parciales ocurren raramente en la cetoacidosis diabética⁽¹⁾. En el segundo caso clínico, las crisis aparecieron aún en presencia de niveles elevados de cuerpos cetónicos, no ejerciendo en este caso el efecto anticonvulsivante esperado. Aunque los anticuerpos antiglutámico descarboxilasa han sido implicados en la relación entre DM1 y epilepsia, en este caso resultaron negativos^(1,5,6). Por último, no podemos descartar que se trate de dos entidades independientes (debut diabético y episodio paroxístico aislado sin correlato EEG) que coexistieron en el tiempo sin presentar relación causal entre ambos.

Conclusiones

Ambos casos clínicos enfatizan la importancia de descartar patología del metabolismo glucídico en presencia de convulsiones en la infancia, aunque desconocemos el mecanismo exacto en el segundo caso.

Agradecimientos

A las Doctoras Sian Ellard, Jayne Houghton y Elisa de Franco (Royal Devon and Exeter NH Foundation Trust, UK) por el análisis genético llevado a cabo en el primer caso. *Genetic testing was funded by a Wellcome Trust Senior Investigator Award to Profes-*

sors Andrew Hattersley and Sian Ellard at the University of Exeter Medical School (UK).

A los Doctores Luis Castaño y Aníbal A. Aguayo Calcena (*Endocrinology and Diabetes Research Group, CIBERDEM. Molecular Genetics Lab. Biocruces-Hospital Universitario de Cruces. Plaza Cruces s/n, 48903 Barakaldo (Bizkaia)*) por la realización de estudio genético de *GCK, ABCC8, KCNJ11, HNF4α, HNF1a* en el primer caso clínico.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

Referencias Bibliográficas

1. Verrotti A, Scaparrotta A, Olivieri C, Chiarelli F. Seizures and type 1 diabetes mellitus: current state of knowledge. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 749-58.
2. Martínez R, Fernández-Ramos C, Vela A, Velazco T, Aguayo A, Urrutia I et al. Clinical and genetic characterization of congenital hyperinsulinism in Spain. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: 717-26.
3. Mulder L, Onur O, Kleis L, Borders H, Cemeroglu AP. Atypical neurologic presentations of new onset type 1 diabetes mellitus in pediatric age group: a report of five unusual cases and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 749-56.
4. Whiting S, Camfield P, Arab D, Salisbury S. Insulin dependent diabetes mellitus presenting in children as frequent medically unresponsive, partial seizures. *J Child Neurol* 1997; 12(3): 178-80.
5. Mancardi MM, Striano P, Giannattasio A, Baglietto MG, Errichiello L, Zara F et al. Type 1 diabetes and epilepsy: more than a casual association? *Epilepsia* 2010; 51 (2): 3.
6. Olson JA, Olson DM, Sandborg C, Alexander S, Buckingham B. Type 1 diabetes mellitus and epilepsy partialis continua in a 6 year old boy with elevated anti-GAD65 antibodies. *Pediatrics* 2002; 109 (3): E50.