

Caz particular de comă asociată cu acidoză metabolică severă – abordare diagnostică

Bogdan Matei*, Nicușor Adrian Cruț†, Mihail Tudosie‡

42-year-old man in coma, on ventilatory support, with a Glasgow Coma Scale scoring of 4 (motor response =2, verbal response =1, eye opening =1) and severe metabolic acidosis (pH = 7) is presented. (Revista de Medicină de Urgență, Vol. 2, Nr. 3-4: 10-9)

Key words
metabolic acidosis, coma

Un pacient de 42 de ani este trimis cu suspiciunea de meningoencefalită în serviciul nostru dintr-un spital de provincie în comă, intubat orotraheal, cu respirație acidotică și valori ale pH-ului sangvin de 7, cu un cateter venos periferic pe care era montată o perfuzie cu ser fiziologic (pacientului i se administraseră în timpul transportului și 50 ml NaHCO_3 8,4%), pentru consult neurologic și efectuarea unui CT cerebral. Din anamneza aparținătorilor se află că pacientul a prezentat alterarea treptată a conștienței din cursul nopții precedente (în serviciul nostru fiind prezentat după 7 ore) fără o cauză aparentă, după ce aproximativ 12 ore a acuzat cefalee și stare generală proastă, urmate de greață și un episod de vărsătură. Familia i-a administrat un antiinflamator uzual pentru febră asociată simptomelor de mai sus.

La sosirea în Departamentul de Urgență al S.C.U.B. se constată: aparentă areactivitate, cu scor GCS=4 ($M_2V_1O_1$) la stimulare nociceptivă repetată; protezat respirator, cu prezența pe sonda de IOT a respirației spontane, de tip Küssmaul, cu o frecvență respiratorie de 35-38/min, relativ eficientă ($\text{SpO}_2=90\%$ la $\text{FiO}_2=21\%$), cu examen clinic pulmonar stetacustic normal. Hemodinamic: alură ventriculară de 120/min, zgomote cardiace ritmice, aparent fără sufluri orificiale, jugulare de aspect normal, pulsatilitate periferică arterială normală, tensiunea arterială 135/80 mmHg. Examenul neurologic evidențiază: lipsa redorii cefei, pupile miotice cu reflex fotomotor lent prezent bilateral, reflex de clipire absent, axe oculare paralele, privirea la zenit, reflex oculo-cefalo-gir absent, reflex cutanat plantar indiferent bilateral, reflexe osteotendinoase abolite, gag-reflex absent.

Abdomenul era suplu, mobil cu respirația, fără semne de iritație peritoneală, cu matitate suprapubiană la percuție. Pacientul era normotermic și nu prezenta mărci traumatiche evidente clinic.

Atitudinea terapeutică de urgență a fost abordată conform protocolului de management al comei din **tabelul 1**:

1. ABC of life support:

- monitorizare pulsoximetrică: $\text{SpO}_2=90\%$ la $\text{FiO}_2=21\%$ cu creșterea promptă a SpO_2 la 100% după asistarea respirației pe Oxylog₂₀₀₀ - CPAP-SIMV cu $\text{FiO}_2=60\%$;
- monitorizare ECG: tahicardie sinusală (AV = 120/min);
- monitorizare tensională: TA evasiconstantă (variații de până la 10 mm Hg);
- monitorizarea diurezei și evacuarea globului vezical: cateterizare uretro-vezicală cu sondă Foley 16Fr, obținându-se 1000 ml de urină limpede și normocromă;
- evaluarea și monitorizarea conținutului gastric (sondă naso-gastrică);
- după reechilibrarea hidro-electrolitică (vezi EAB₂) scorul GCS crește la 7 ($M_5O_1V_1$), pacientul se agită și este sedat cu 5 mg Diazepam i.v.

2. Acces venos – două căi venoase periferice:

- prima, pe care se montează o perfuzie cu ser fiziologic urmată de o perfuzie cu soluție Ringer 500 ml;
- a doua pe care se montează perfuzii repetate cu NaHCO_3 8,4% (200 ml în total, bolusuri de câte 50 ml) alternând cu ser fiziologic 500 ml.

3. Glucoza sanguină: glicemia pe gluco-test Optimax=248 mg/dl.

4. Investigații:

Probe biologice

- gazometrie sanguină arterială și echilibru acido-bazic:
- EAB₁: pH=6,929, $\text{pCO}_2=10\text{mmHg}$, $\text{pO}_2=142,2\text{mmHg}$, $\text{HCO}_3^{\text{act}}=2\text{mmol/l}$, $\text{HCO}_3^{\text{std}}=5,9\text{mmol/l}$, $\text{BE(B)}=-28,8\text{mmol/l}$, $\text{BE(ecf)}=-30,4\text{mmol/l}$, $\text{SaO}_2=97,1\%$, Hiatus Anionic=44,5mmol/l; carboxihemoglobina $\text{COHb}=0,5\%$, methemoglobina=0,8%, suma fracțiilor de Hb = 100% excluzând alte tipuri de hemoglobine conjugate;
- EAB₂ (după 150ml NaHCO_3 8,4%): pH=7,124, $\text{pCO}_2=12,4\text{mmHg}$, $\text{pO}_2=535,4\text{mmHg}$, $\text{HCO}_3^{\text{act}}=4\text{mmol/l}$, $\text{HCO}_3^{\text{std}}=8,8\text{mmol/l}$, $\text{BE(B)}=-22,8\text{mmol/l}$, $\text{BE(ecf)}=-25,3\text{mmol/l}$, $\text{SaO}_2=99,8\%$, Hiatus Anionic=45,5mmol/l;
- corpi β-cetonici sanguini = 0,1 mmol/l (valoare normală);
- HLG: leucocite=31400/μl, eritrocite=5,35x10⁶/μl, hematocrit=48,2%, hemoglobina=15,9 g/dl, trombocite=414000/μl;

* medic primar Medicină de Urgență, Spitalul Clinic de Urgență București – Departament U.P.U.-S.M.U.R.D., Calea Floreasca nr. 8, Sector 1; email: bmatei@hotmail.com

† medic rezident pneumologie

‡ medic specialist medicină internă, competență toxicologie
Primit la redacție în 1 noiembrie, acceptat 30 noiembrie 2005.

- **formula leucocitară:** neutrofile 26000/ μ l (82,6%), limfocite 3000/ μ l (9,7%), monocite 2100/ μ l (6,8%), eozinofile 100/ μ l (0,4%), bazofile 200/ μ l (0,5%);
- **uree, transaminaze serice, bilirubină, amilaze, lipaze, Ck, Ckmb, coagulogramă, ionogramă serică, fibrinogen plasmatic:** normale;
- **sumar de urină:** densitate=1,020, pH=5, leucocite absente, nitriți absenți, proteinurie=25 mg/dl, glucoza normală, corpi cetonicți absenți, urobilinogen normal, bilirubină absentă, eritrocite 50/ μ l (2 din 5+);
- **probe toxicologice:**
- alcoolemie: slab pozitivă;
- examen gaz-cromatografic prin spectrofotometrie de masă (GCMS) din urină pentru identificarea toxicului – negativ;
- pseudocolinesteraze serice – în limite normale (8,1 U/ml);
- concentrație sanguină arterială de monoxid de carbon în limite normale.

Imagistica

- Radiografia cardio-pulmonară în incidență standard: accentuarea interstițiului peribronhoalveolar infrahiilar, bilateral;
- CT craniocerebral: sistem ventricular de dimensiuni normale, simetric, situat pe linia mediană; examenul nativ al fosei posterioare și al regiunii supratentoriale nu evidențiază modificări de structură cerebrală; orbite, sinusuri anterioare și posterioare ale craniului cu aspect CT normal;
- ECG: ritm sinusal fără modificări de fază terminală.

Rezultatele examenului clinic și paraclinic orientează, dintre cauzele comei (vezi *tabelul 2*), spre o cauză metabolică, iar dintre posibilele cauze metabolice spre acelea care au în tabloul lor paraclinic acidoza metabolică cu anion-gap crescut (vezi *tabelul 3*).

5. Reevaluarea situației și investigații suplimentare:

toxicitate endo- și exogenă cu hiatus anionic crescut:

- **amoniacul:** nu a fost disponibil pentru determinare, dar nivelul normal al transaminazelor serice și coagulograma serică, cât și nivelele urinare normale ale urobilinogenului și bilirubinei exclud o suferință hepatică acută, cu hiperamoniemie de cauză endogenă, iar examenul clinic și radiologic pulmonar nu relevă elementele tipice expunerii la amoniac exogen, de tip bronhospasm, edem pulmonar, sau imagine radiologică de tip ARDS [1];
- **hiperlactacidemia:** nu a fost disponibilă dozarea acidului lactic sanguin, dar s-au exclus majoritatea cauzelor [2, 3] acidozei lactice de tip A sau B: hiperși hipoglicemiile, insuficiența circulatorie, insuficiența respiratorie, insuficiența hepatică, anemia severă, convulsiile prelungite, diareea prelungită, deshidratările severe – prin tabloul clinic și profilul biologic al pacientului, precum și expunerea la toxice cum ar fi: cianuri,

monoxid de carbon, salicilați – prin lipsa istoricului și a confirmării acestora la examenul toxicologic;

- **cetoacidoza, uremia, salicilații sau ingestia de alți acizi** au fost excluse ca fiind cauze din ecuația diagnostică fie prin determinările de laborator efectuate, fie a leziunilor mucoase aferente.

Singura cauză de acidoză metabolică severă cu hiatus anionic crescut încă neconfirmată a rămas astfel **intoxicația acută cu alcoolii**.

Relevanță medicală și toxicologică au etanolul, metanolul, etilenglicolul și izopropanolul [4]:

- **etanolul** iese din discuție, rata sa de metabolizare fiind mult mai mare decât a metanolului, glicolului, izopropanolului; se metabolizează rapid până la dioxid de carbon și apă, metaboliții intermediari intrând în ciclul Krebs; poate genera doar în cantitate foarte mare acidoză metabolică, însă doar discretă/moderată, prin suprasolicitarea sistemului oxidoreducător NAD-NADH(+) și producerea de acid lactic, uzual în contextul depleției cronice de tiamină;

- examenul direct pe lamă pentru oxalatul urinar: negativ. Deși nu este patognomonică [5], evidențierea cristalelor de oxalat urinar ar fi fost înalt sugestivă pentru **intoxicația cu etilenglicol** [6]. Cristalele pot fi birefringente, octaedrice (cele de dihidrat calciu-oxalat cu forma unei anvelope) sau de forma unor ace ori de halteră (cele de monohidrat calciu-oxalat) [7];

În contextul dat, lipsa acestor cristale nu exclude totuși, ca agent toxic, etilenglicolul [6, 8].

- examenul pupilar: mioza bilaterală cu RFM prezent, în contextul alterării severe a conștienței și la mai mult de 24 de ore de la ingestia toxicului, fac puțin probabilă ipoteza intoxicației cu **metanol** [9]. În plus, enzimele pancreatice au fost normale la pacientul nostru, față de valorile ridicate ale amilazemiei descrise în 2/3 din cazurile intoxicației cu alcool metilic [3];

- **izopropanolul** este exclus și el, deoarece elementele de tip toxicocinetic și toxodinamic expectate în aceasta ipoteză, sunt infirmate de istoricul evoluției pacientului: în cazul izopropanolului manifestările clinice apar la 30 de minute după ingestie, datorită absorbției gastrointestinale foarte rapide a toxicului, cu debut de obicei brutal, cu deprimare nervosă centrală profundă și persistentă, hipotensiune arterială refractară, ulterior cu tablou de hemoragie gastrointestinală, anemie hemolitică, și eventual deces. Mai mult, cetonele sangvine (metabolitul intermediar tipic al izopropanolului fiind acetona) s-au situat în limite normale [10].

Nu a existat posibilitatea identificării specifice a tipului de alcool implicat, singura metodă de determinare disponibilă fiind cea a determinării calitative a clasei substanței, bazată pe evaporarea alcoolilor la 90°C.

În concluzie, ipoteza de lucru rămasă plauzibilă era cea a intoxicației acute cu un alcool de uz industrial.

La reluarea anamnezei familia confirmă că în urmă cu câteva zile pacientul a prezentat idei recurente de moarte,

ca urmare a unor stări conflictuale, iar că la puțin timp înainte de deteriorarea stării de conștiență pacientul ar fi afirmat intenția ingestiei de lichid de frână.

Lichidele de frână de uz obișnuit, auto, sunt de două tipuri [11, 12]:

- mixturi în diferite proporții de alchil- eteri și esteri ai etilenglicolului, polipropilenglicoli și aditivi de lubrifiere, antioxidanți și inhibitori ai corodării, din care alchileterii etilenglicolului sunt componenta principală;
- siliconi.

Nu se cunosc date despre intoxicații cu lichidul de frână de tip siliconic, dar acesta nu are componenta alcoolică și este inert din punct de vedere al solubilității. Mai mult, acesta are un domeniu restrâns de folosire (mașini de competiție), fiind incompatibil cu sistemul de frânare al autovehiculelor de serie [12], deci puțin probabil de incriminat ca toxic exogen.

Pacientul se internează pe secția ATI-Toxicologie pentru continuarea investigațiilor, monitorizare și terapie de specialitate. La admiterea în secție pacientul este în stare generală gravă, areactiv, protezat respirator (IOT) cu respirații spontane, rapide, superficiale, TA = 140/80 mmHg, AV = 110/min regulat, abdomen mobil cu respirația. Examenul paraclinic arată acidoză metabolică severă.

Starea generală se deteriorează progresiv. Din cauza insuficienței respiratorii este necesară ventilația mecanică, inițial asistată, apoi controlată (IPPV). Oligoanuria se instalează, în ciuda tentativei de forțare a diurezei. Apar crize convulsive repetate care necesită administrarea de Diazepam. Pe suport ventilator se produce deteriorarea hemodinamică rapidă. Se decide instituirea suportului vasopresor și inotrop pozitiv.

Paraclinic, determinările EAB făcute în dinamică evidențiază acidoza metabolică severă care determină apariția stopului cardiac pe suport ventilator. Manevrelor de resuscitare sunt eficiente, activitatea cardiacă se reia, însă pentru puțin timp, deoarece în pofida măsurilor de terapie intensivă apare

un nou stop cardiac. Măsurile de resuscitare sunt ineficiente. Asistolă. Exitus la 4 ore de la primul stop cardiac.

Diagnosticul anatomo-patologic macroscopic: Infiltrat sanguin epicranian minim cu plagă contuză parietal stângă 2,5/0,2 cm. Stază leptomeningeală. Edem cerebral. Sufuziuni sangvine subseroase pleuro-pericardice. Stază pulmonară. Ateroscleroză coronariană și sistemică incipientă. Gastrită hemoragică erozivă. Stază hepatică. Necroză corticorenală.

Discuții

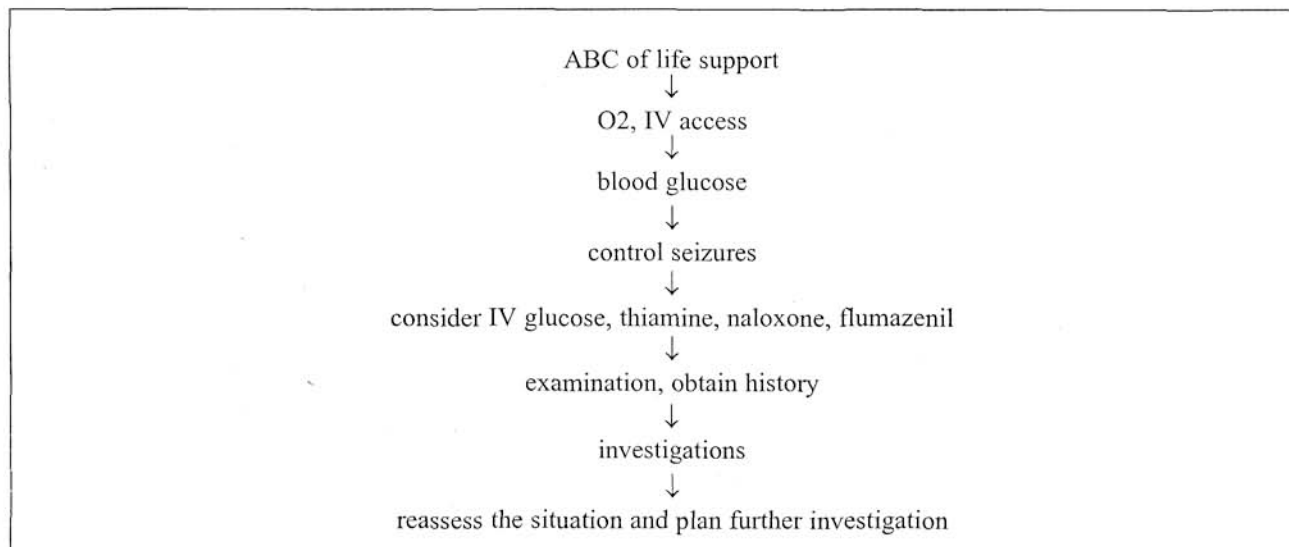
Abordarea standardizată a comei de etiologie neprecizată conduce la creionarea profilului toxic-metabolic, fiind realizată într-o primă fază excluderea esențială a cauzelor de natură organică.

Din păcate timpul lung scurs de la ingestie până la prezentarea la spital, lipsa probei din corpul delict, datele anamnestice neclare, lipsa oxalatului de calciu în urină, β-cetonele în sânge normale, împiedică obținerea unui diagnostic de certitudine.

Nu a putut fi afirmată decât intoxicația cu alcoolii grei, în sprijinul acestei ipoteze venind prezența alcoolului în sânge (metoda generală de determinare, bazată pe evaporarea la 90°C, nepermițând decât afirmarea prezenței unui alcool).

Se poate presupune etilenglicolul ca toxic implicat, existând și un grad de corelare cu aspectul macroscopic de necroză cortico-renală relevat la examenul anatomopatologic, dar cu elemente de laborator contradictorii. Mai mult, în ipoteza că substanța incriminată ar fi lichidul de frână, existența unei mixturi de alcoolii, cu forme esterificate/eterice interferă o dată în plus cu acuratețea diagnostică.

Tabelul 1. Management of coma (modificat după Oxford Handbook of Clinical Medicine, sixth edition, 2004)



Tabelul 2. Cauze de comă (modificat după Oxford Handbook of Clinical Medicine, sixth edition, 2004)

<p>Metabolică:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicamentoasă, toxică exogenă • Hipoglicemică, hiperglicemică • Hipoxia, narcoza hipercapnică • Septicemia • Hipotermia • Mixedem, criza Addisoniană • Encefalopatia hepatică/uremică 	<p>Neurologică:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trauma • Meningita/encefalita • Tumori cerebrale • Hemoragie subdurală/ subarahnoidiană/epidurală • Accident vascular cerebral • Encefalopatie hipertensivă • Epilepsie
---	---

Tabelul 3. Cauze de acidoză metabolică cu hiatus anionic crescut (modificat după [2])

<p>Insuficiența hepatică Insuficiența renală Acidoza lactică Cetoacidoza: Diabetică Alcoolică Înfometare Toxic exogen: Etilenglicol Metanol Salicilați Alți alcooli: izopropanol etc. Compuși methemoglobinizanți Cianuri Aciz</p>
--

Mulțumiri

Adresăm mulțumiri speciale doamnei Dr. Adriana Francisc, medic primar legist la Institutul de Medicină Legală „Mina Minovici“, doamnei Dr. Matei Mirela, medic primar medicină de urgență la Spitalul „Bagdasar-Arseni“ și domnului col. ing. Mihai Ionică, coordonatorul laboratorului de Toxicologie Analitică al Spitalului Clinic de Urgență București, pentru deosebitul sprijin acordat.

Bibliografie

1. Arafat R, Boeriu Chiang W. Elemente de toxicologie clinică, Tg. Mureș, Editura Ardealul, 2003, p. 258-259.
2. Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th edition, 1998, New York: McGraw-Hill: p. 277-286, p. 2523-2544.
3. Voicu V., Toxicologie clinică, 1997, p. 99, 134, 139, 141, 142
4. Keyes, D. Toxicity, Ethylene Glycol [ultima actualizare: 1, nov. 2005, citat decembrie 2005] disponibil în <http://www.emedicine.com/emerg/topic177.htm>
5. Shekarriz, B. Hyperoxaluria [ultima actualizare: 14 nov. 2004, citat decembrie 2005] disponibil în <http://www.emedicine.com/med/topic3027.htm>
6. Alan H. Hall Ethylene Glycol and Methanol Toxicity, În The Emergency Medicine Reports Textbook of Adult and Pediatric Emergency Medicine, 2005, pagini disponibile în http://www.thrombosis-consult.com/articles/Textbook/120_ethylene.htm, citate decembrie 2005.
7. Jacobsen D, Hewlett TP, Webb R, et al. Ethylene glycol intoxication: Evaluation of kinetics and crystalluria. Am J Med 1988; 84:145.
8. Chiang WK. Alcohols. In: Tintinalli JE, Krome RI, Ruiz E, eds. Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1992.
9. Author: Likosky D.: Methanol [ultima actualizare: 9 mart. 2005, citat decembrie 2005] disponibil în <http://www.emedicine.com/neuro/topic217.htm>
10. Eglant, A: Toxicity, Alcohols, [ultima actualizare: 26 oct. 2005, citat decembrie 2005], <http://www.emedicine.com/emerg/topic19.htm>
11. Tehnologies: Brake Fluid http://www.icso.com.pl/en/Processes/gly_ethers.htm
12. Definitions: Brake Fluid www.danoland.com/nsxgarage/definitions.html