

Un diagnóstico diferencial en el niño irritable

Ateneo Intercentros de Toxicología.
Asociación Toxicológica Argentina
26/11/2014



0800 444 4400
4959 0200 INT 9337/ 8285
cetox@hospitalitaliano.org.ar

Caso clínico



- Varón, 2 años
- Previamente sano
- Motivo de internación:

Síndrome febril intermitente e irritabilidad
de 1 mes de evolución

Primera semana

- Fiebre y febrícula
- Deposiciones desligadas
- Decaimiento
- Gastroenteritis viral

Segunda semana

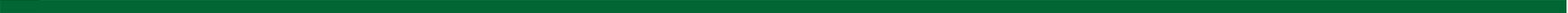
- Manos frías con cianosis
- Orina Completa: normal
- Urocultivo: Proteus bajo recuento de colonias
- Tto TMS x 7 días

Tercera semana

- Rash y cambio estado ánimo
- Sospecha de Kawasaki: Lab normal
- Orina completa y Rx tórax normal
- Serologías negativas

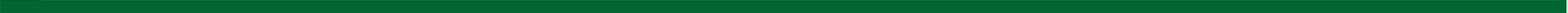
Cuarta semana



- Persiste sintomatología
 - Aumenta sudoración e irritabilidad
 - Pérdida de peso
 - Eritema y edema de párpados
- 
- 

Quinta semana



- Sospecha de enf Hemato oncológica:
Centellograma óseo y hemograma con plaquetas dentro de valores normales.
- 

Quinta semana

- HTA + hematuria + proteinuria
- Feocromocitoma vs Neuroblastoma:
TAC corporal total s/p
- Se solicita dosaje de catecolaminas,
actividad renina plasmática y aldosterona.

Quinta semana



- Fondo de ojo y Ecocardiograma s/p
- Se indica amlodipina
- **Se decide internación**

Internación

Surge antecedente de ruptura de un termómetro dentro de la habitación 1 mes atrás

¿ACRODINIA?

IC Toxicología



Anamnesis

- No asiste a guardería
- Padre empleado público y madre maestra jardinera
- Viven Cap Fed sin fábricas alrededor, agua de red, sist cloacas
- Colecho, habitación pequeña, mal ventilada

Anamnesis



No surge otra fuente de mercurio más allá del termómetro roto...

Ex físico



- .Irritable
- .Sudoración profusa
- .Rash pápulo eritematoso pruriginoso en tronco
- .Manos y pies dolorosos, eritematosos, descamados
- .HTA: 140/90
- .Taquicardia : 130

Antropometría



- Peso: 11,100 Kg (pc 10)
- Talla: 0,85 mts (pc 25)
- IMC 15







Laboratorio



- Leucocitosis 12380 (fórmula conservada)
- Proteinuria: 0,84 g/l (VR 0- 0,06)

Tratamiento general



Amlodipina + Atenolol

Analgésicos

Antihistamínicos



Tratamiento específico



- **D-penicilamina** 125 mg cada 8 hs
- **Piridoxina** 100 mg

Dosajes de Mercurio

- Sangre 0,8 ug/dl (VR hasta 1)
- Orina :
 - 35,6 ug/gr crea** (VR 0-5)
 - 23,5 ug/l** (VR menor a 20)

Laboratorio

- Actividad de renina plasmática y Aldosterona sérica normal
- Adrenalina en orina de 24 hs 6,8 ug (VR 0- 6)
- Noradrenalina en orina 24 hs 15,9 ug (VR 4-29)
- Tiroxina total : 15,1 ug/dl (VR hasta 11,7) con TSH normal



- Se externa a los 10 días
- Seguimiento ambulatorio por Toxicología, Pediatría y Nefrología



Evolución



- HTA: amlodipina/ atenolol/doxazosina
 - Dolor: dipirona/ tramadol/ gabapentin
 - Prurito: Antihistamínicos
 - Irritabilidad e insomnio
 - Proteinuria
 - Sudoración
 - Peso
-
-
- A solid dark teal horizontal bar at the bottom of the slide.

Relación entre niveles de mercurio y administración de quelante

35,6 ug/gr crea (VR 0-5)

23,5 ug/l (VR menor a 20)



1° ciclo

11,4 ug/g crea



2° ciclo

5,3 ug/g crea

0,57g/l



Objetivos:



- **Evaluar opciones terapéuticas disponibles**
- **Discutir indicaciones y duración del tratamiento quelante**
- **Consensuar recomendaciones ante derrame de mercurio**

Compuestos de Mercurio

MERCURIO ELEMENTAL

- Mercurio metálico

MERCURIO INORGÁNICO

- Cloruro mercurioso o calomel, cloruro mercúrico o sublimado corrosivo, óxido rojo de mercurio

COMPUESTOS ORGÁNICOS

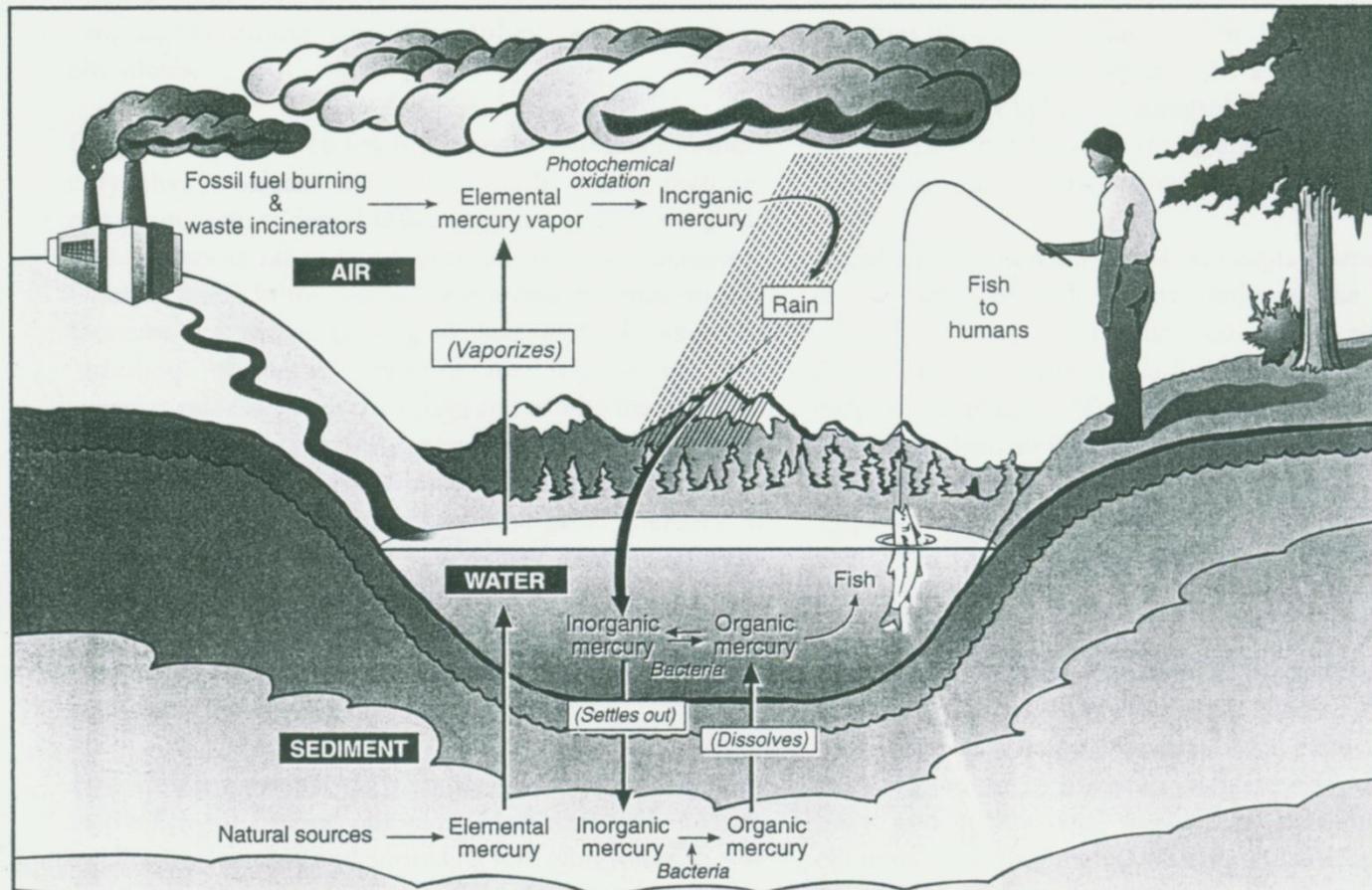
- Metilmercurio, fenilmercurio, timerosal

Mercurio metálico

- Metal de color plateado
- Se encuentra en amalgamas dentales, equipo de laboratorios, termómetros y barómetros, industria minera, refinerías, fundiciones, combustión de combustibles fósiles
- Líquido a temperatura ambiental
- Temperatura de ebullición- $356,72^{\circ}\text{C}$
- Presión del vapor: $0,002\text{ mmHg}$ - evaporación lenta en temperatura ambiental o rápida cuando es calentado

Mercurio y El Medio Ambiente

Figure. Mercury in the environment



Mercurio

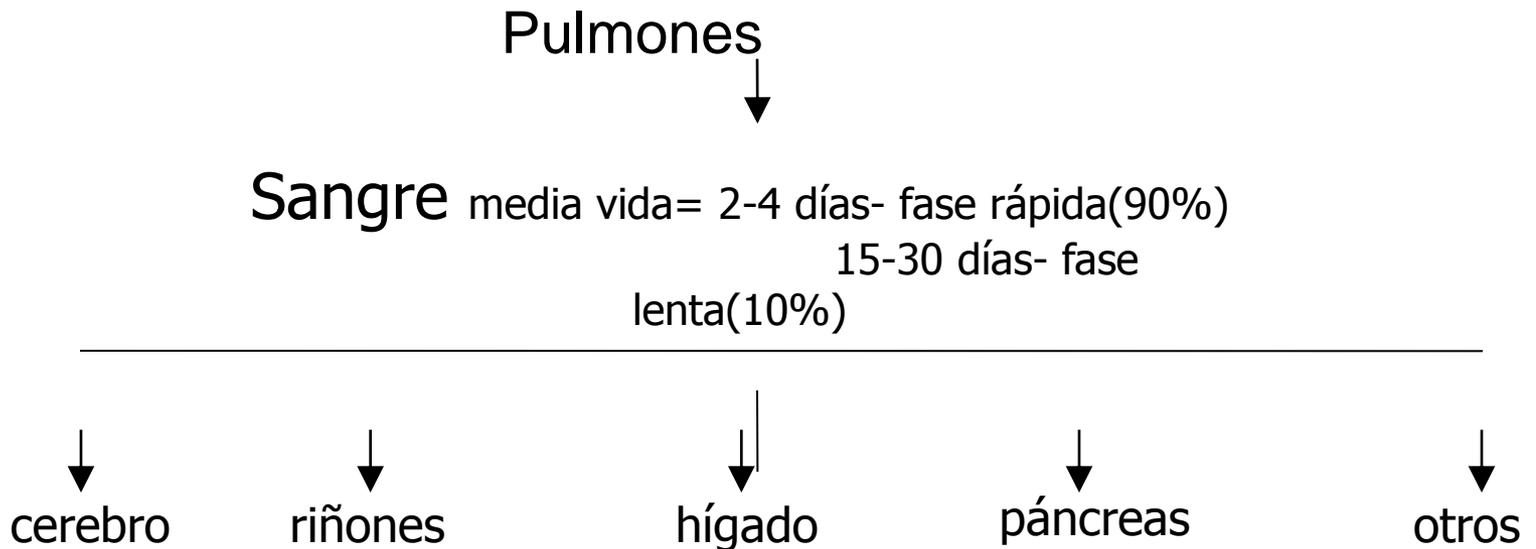
	Hg Elemental	Sales de Hg inorgánico	Hg orgánico (alkyl)
Vía de exposición	Inhalatoria	Oral, cutánea	Oral
Órgano blanco	SNC SNP Renal	Renal GI	SNC Renal
Efectos clínicos			
SNC	Temblor Eretismo		Parestesias, ataxia, temblor, visión túnel, disartria
SNP	PNP mixta		Ausente
Pulmonar	+++	Ausente	+
GI	+	+++ (cáustico)	+
Renal	+	+++ (NTA)	

Mercurio metálico: farmacocinética

■ Absorción

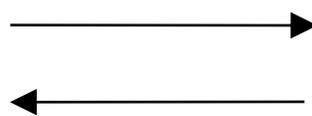
- 80% pulmones- vapores de mercurio
- <1% sistema digestivo

■ Distribución



Farmacocinética

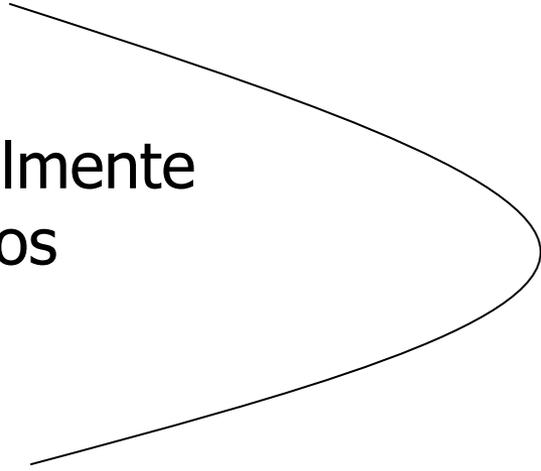
- En la sangre y los tejidos el mercurio elemental pasa por un proceso de oxidación rápido y se convierte en un ion divalente



Cruza fácilmente
los tejidos

No cruza fácilmente
los tejidos

Se une a los grupos sulfhidrilos
de las proteínas celulares



Farmacocinética

Eliminación

- Orina(principalmente) y materia fecal
- Transpiración y aire exhalado en fracciones menores
- La vida media de eliminación es de **40 a 60 días** en exposiciones cortas y hasta **90 días** en casos de largo períodos de exposición

Mecanismo de acción

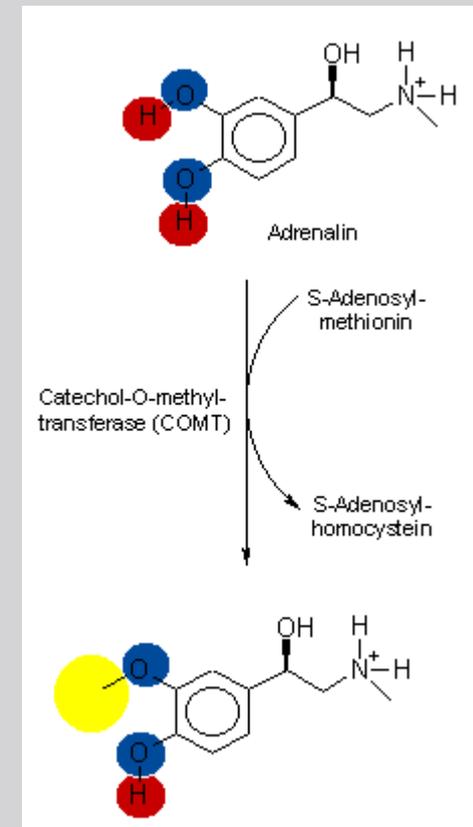
Se combina con los grupos sulfhidrilos de las enzimas afectando múltiples sistemas microsomales, mitocondriales y bloqueando proteínas

INTERFIERE EN EL CATABOLISMO DE LAS CATECOLAMINAS

Una de las vías catabólicas de las catecolaminas es a través de la COMT (catecol o metil transferasa)

Cataliza la transferencia de un grupo metilo de la SAM (coenzima S adenosil metionina) a uno de los grupos hidroxilos de las catecolaminas, en presencia de Magnesio.

EL Hg INACTIVA LA SAM



Fenómenos inmunológicos

- . Nefropatía membranosa secundaria a nefritis por inmunocomplejos (depósitos IG G y C3)
- . Afección hepática podría deberse a mecanismos de HS retardada tipo IV
- . Acrodinia

Intoxicación aguda

Inhalación de vapores de Mercurio

- Disnea, tos seca, fiebre, escalofríos. Puede evolucionar a neumonitis, atelectasia, edema pulmonar
- Náuseas, vómitos, diarrea, sabor metálico, sialorrea.
- Temblor distal y facial
- Insuf renal, (conversión a ión mercúrico)
- Gingivo estomatitis

Intoxicación crónica

.Pérdida de memoria, insomnio, irritabilidad, delirio alucinaciones, psicosis, cambios de personalidad y carácter, temblor

.Polineuropatía mixta

.Proteinuria, Síndrome nefrótico, Insuficiencia renal crónica, Síndrome Fanconi

.HTA, taquicardia

.Estomatitis, colitis, gingivitis, ictericia de Gilbert

Acrodinia

- Extremidades dolorosas
- Reporte de 28 casos por Warkany and Hubbard en 1953
- También llamada Enfermedad rosada o Enfermedad por Calomel (cloruro mercurioso usado en polvos dentales y como anihelmíntico) , Enfermedad de Swift
- Reacción de hipersensibilidad
- Afecta niños y adolescentes principalmente

Acrodinia

.Irritabilidad

.Anorexia

.Fotofobia

.Exantema generalizado-Prurito-Edema-Descamación

.Palmas y plantas con edema y eritema

.Mialgias

.Plegaria Mahometana (posiciones antálgicas)

.Hipotonía

.Laxitud ligamentaria

.Hipertensión

.Vómitos-Diarrea

Diagnósticos diferenciales

- Enfermedad de Kawasaki
- Feocromocitoma
- Otras causas de HTA: enf renal, uropatía obstructiva, pielonefritis crónica asoc a reflujo y estenosis arteria renal; consumo de cocaína
- Infecciones
- Farmacodermia

Diagnóstico de Acrodinia

- Cuadro clínico+++++
- Interrogatorio
- Dosaje de mercurio:

Orina de 24 horas: valor de referencia menor a 20 μ /L.

Sangre: valor de referencia menor a 10 μ g/l

Otros datos laboratorio...

Aumento de catecolaminas en orina

Hemoconcentración

Hiponatremia relativa

Tratamiento

- Alejar al paciente de la fuente de mercurio/ Estudiar convivientes

- Tratamiento sintomático

Analgesia y antihistamínicos

Betabloqueantes

- Tratamiento específico

Administración de quelantes: molécula orgánica o inorgánica cargada por la existencia de un grupo sulfhidrilo que compite y desplaza un metal, con carga opuesta, facilitando su eliminación urinaria

Tratamiento quelante

- **BAL (2, 3 Dimercaprol)** 3 a 5 mg /kg/dosis intramuscular profunda. 1º día cada 4 hs, luego cada 6, 8, 12 y 24 hs.
Efectos adversos: vasoconstricción, HTA dolor precordial.
- **Acido dimercaptosuccínico (DMSA)**
administración oral, 10 mg/kg cada 8 hs por 5 días y luego cada 12 hs por 14 días.
Baja frecuencia de efectos adversos (elevación transitoria de enz hepáticas, trombocitosis, intolerancia gástrica)

D- Penicilamina

- Contraindicado en alérgicos a penicilina
- 20 a 40 mg/ kg/día en series de 10- 14 días
- Control renal, hepático y hematológico
- Efectos Adversos: Fiebre, rash, leucopenia, trombocitopenia, náuseas, neuritis óptica.
- En forma prolongada: anemia aplásica, agranulocitosis, convulsiones, alteraciones hepáticas y renales
- Piridoxina (Vitamina B6) 100 mg/día

Revisión de casos



Intoxicación familiar por mercurio elemental: Caso clínico.

Valderas J, Jaime, Mejías P, María Emilia, Riquelme R, Joel, Aedo S, Karina, Aros A, Sofía, & Barrera Q, Francisco.
Rev Chil Pediatr 2013; 84(1), 72-79

Varón de 13 años. Fiebre, exantema micropapular gralizado compromiso palmo plantar. Madre y 2 hermanos (12 y 10 años) con cuadro similar. Reciben betalactámicos por sospecha de escarlatina. Agrega edema de pies y manos, persiste febril, leucopénico, elevación de transaminasas. La hermana de 12 años sme nefrótico e hipertransaminemia moderada. El paciente evoluciona con decaimiento, anorexia, pérdida de peso, falla hepática aguda. Metilprednisolona ante dx presuntivo DRESS.

Se realizó dosaje de Hg: 287 ug/g creat (VN menor a 50). Recibe Ac dimercaptosuccínico vía oral por 19 días + sulfato de zinc

Fuente frasco de plástico con 40 ml mercurio metálico. Lo llevaron a la escuela y luego al domicilio



Figura 1. Paciente EVM. Lesiones eritemato descamativas en extremidades inferiores.



Figura 2. Paciente EVM. Acrodinia.

Pink ladies: mercury poisoning in twin girls.

Weinstein M, Bernstein S.

CMAJ. 2003 Jan 21;168(2):201

Gemelas sanas de 20 meses de edad, presentan debilidad, anorexia, rash papular con edema, enrojecimiento y dolor de manos y pies de un mes de evolución. Irritables, diaforéticas, afebriles y taquicárdicas. Una de ellas TA 130/90 mm Hg (percentilo 95 for age 108/62 mm Hg). Ambas hipotónicas y con disminución de reflejos. Las palmas y plantas eritematosas e induradas con descamación llevaron a pensar en acrodinia

Recibieron polvo dental a base de calomel (mercurio) proveniente de la India. 2 veces por semana durante 4 meses

Niveles en sangre de Hg:176 y 209 (normal < 18) $\mu\text{mol/L}$.

Se realizó quelación con 2,3-dimercaptosuccinic acid por SNG. Previo al ingreso no podían alimentarse, sentarse ni comer.

Se externan a las 8 semanas mostrando leves mejoras neurocognitivas, pronóstico a largo plazo incierto



Mercury intoxication and arterial hypertension: report of two patients and review of the literature.

Torres AD, Rai AN, Hardiek ML

Pediatrics 2000; 105: E34

Pte 1: Varón 4 años. Convulsiones, cefalea previa. HTA, taquicardia, fiebre, sudoración, ansiedad, irritabilidad y temblor. Piel áspera, rash miembros sup e inf.

Hg orina 24 hs 324ug/24 hs (VR menor a 10). Tto: BAL y luego dimercaptosuccímero.

Pte 2: hermana adoptiva de 6 años. Apatía, odinofagia, eritema y descamación palmoplantar HTA taquicardia.

Hg orina: 885. Quelación.

*Fuente de Hg: el padre llevó del trabajo un manómetro con fuga .

TABLE 1. Two Children With Mercury Intoxication and Hypertension and Review of the Literature

Reference	Author	Patient's Age/Sex	Urine Mercury nmol/L	Source of Mercury	Symptoms and Blood Pressure (mm Hg)	Catecholamine Level
2	McNeil et al	14-y-old girl	2600	Elemental mercury spillage	122/98 Weight loss, anxiety, rash, pain	Not available
3	Henningsson et al	14-y-old boy	400	Playing with elemental mercury, mercury poured into an electrical coil heater	160/120 Irritability, tachycardia, sweating, tremors, rash, back pain	Plasma (nmol/L) Norepi 13.8 (n: .66-3.56) Epi 3.61 (n: <.34) Dopamine 3.29 (n: <.54) Urine (n: nmol/24 h) Metanephrine .60 (n: >6) Catecholamines 5.05 (n: <1.5)
4	Cloarec et al	32-mo-old girl	273	Broken thermometer	150/100 Tachycardia, irritability, anorexia, insomnia, rash of hands and feet	Urine (nmol/mmol creatinine) Dopamine 711 (n: 517 ± 280) Norepi + Epi 303 (n: 65 ± 43) Urine Metanephrine
5	Oliveira and Silva	17-y-old boy	1045	Manual handling of elemental Hg for extraction of gold without appropriate protection	200/130 Headache, tremors, pallor, irritability, diaphoresis, vomiting, diarrhea, weight loss, erythematous desquamating rash	2 mg/g/creatinine VMA 15 mg/24 h Dopamine 500 µg/24 h Epi 70 µg/24 h Norepi 206 µg/
6	Boudouin et al	28-mo-old girl	98	Broken thermometer	150/100 Tachycardia, irritability, polydipsia, anorexia, sweating, pain with walking, rash	Plasma (nmol/L) Norepi 14.1 (n: 1.1-1.6) Epi 1.2 (n: .15-.4) Urine (nmol/mmol creatinine) (Over 3 d) Norepi 908-2937 (n: 10-210) Epi 154-734 (n: 10-50) Dopamine 1173-1761 (n: 70-470)
7	Velzeboer et al	11-mo-old girl	62.7	Broken thermometer	130/90 Tachycardia, drowsiness, malaise, anorexia, sweating, pruritis, swollen extremities	Plasma (nmol/L) Norepi 7.52 Epi 2.81 Urine (nmol/mmol creatinine) Norepi 358 Epi 108 No normals reported
	Our patient 1	4-y-old boy	2233	Spilled elemental mercury from a pressure gauge	177/123 Tachycardia, seizures, diaphoresis, irritability, anorexia, pain, weight loss	Plasma (pg/mL) Norepi 388 (n: 70-750) Epi 29 (n: 0-110) Urine (µg/24 h) Epi 1.8 (n: .2-10) Norepi 72./1 (n: 8.0-45) Dopamine 212.1 (n: 65-400) VMA 10.1 mg/g of creatinine (n: 0-8.3)
	Our patient 2	6-y-old girl	6773.8	Spilled elemental mercury from a pressure gauge	148/78 Desquamating rash of hands and palms, erythema, tachycardia	Urine (µg/24 h) Epi 12.4 (n: .2-10) Norepi 49 (n: 8-45) Dopamine 183.5 (n: 65-400) VMA: 10.1 mg/g of creatinine (n: 0-8.3)

Conclusiones

La intoxicación con mercurio debe ser considerada ante un niño con hipertensión, taquicardia, dolor de miembros , cambios de carácter y manifestaciones cutáneas en las extremidades

Comentarios

La principal fuente de exposición del mercurio elemental en la edad pediátrica es el mercurio contenido en los termómetros



Comentarios

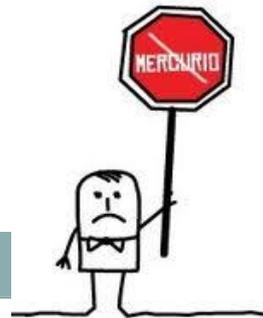
- El mercurio (Hg) es actualmente un contaminante de relevancia mundial con gran impacto sobre la salud humana
- Los centros de salud contribuyen con un 4-5% del total de mercurio presente en aguas residuales.
- Es importante generar conductas para disminuir su uso y luego lograr su eliminación.

Comentarios

Es necesario difundir información a la población para el manejo adecuado de residuos domésticos, como así también hacer prevención ante nuevas exposiciones

Bibliografía:

- 1-Y Horowitz, D Greenberg, G Ling, M Lifshitz. Acrodynia: a case report of two siblings. Arch Dis Child 2002;86: 453-455.
- 2-Weinstein M, Bernstein S. Pink ladies: mercury poisoning in twin girls. CMAJ. JAN 21, 2003; 168(2)
- 3-Valderas J, Mejías MERiquelme J, Aedo K, Aros S, Barrera F. Intoxicación familiar por mercurio elemental. Caso clínico. Rev Chil Pediatr 2013;84(1) 72-79
- 4- Souto A, Gómez Gómez L, García Mata S. Termómetros de mercurio, aún tóxicos, aún presentes. An. Sist. Sanit. Navar. 2012;35(3) :525-528.
- 5-Cari C, Cabrerizo S, Ortiz de rosas M, Voitzuk A. Acrodinia: Un diagnóstico inusual. Centro Nacional de Intoxicaciones. Hospital Posadas.
- 6- A.C. Rennie, M Mc Gregor-Schuerman. IM Dale, C. Robinson, R Mc William. Mercury poisoning after spillage at home from sphygmomanometer on loan from hospital. BMJ 1999; 319: 366-7.
- 7-O-Reilly S, McCarty K, Steckling N, Letmeier B. Mercury exposure and children's health. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2010;40:186-215.
- 8-Joao Joaquim de Oliveira, S R Silva. Hipertensão Arterial Secundária a Intoxicação por mercurio con síndrome clínico laboratorial simulando feocromocitoma. Arq Bras Cardiol, volume 66(nº1), 29-31, 1996.}
- 9-Torres A, Rai A, Hardiek M. Mercury Intoxication and Arterial Hypertension: Report of two patients and review of the Literature. Pediatrics 2000; 105:e34.
- 10-Ramirez A. Intoxicación Ocupacional por mercurio. An Fac Med 2008; 69(1): 46-51.



Muchas gracias por su
amable atención!

