

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Hiposfosfatemia como Potencial Marcador Biológico das Crises Tônico-Clônicas no Serviço de Urgência**Hypophosphatemia as Potential Biomarker of Tonic-Clonic Seizures in the Emergency Room**ID Renato Oliveira ^{1,*}, José Pimentel ²

1-Department of Neuroscience, Barking, Havering, and Redbridge University Hospitals NHS Trust, Queen's Hospital, London, United Kingdom

2-Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/230034/2023>**Resumo**

A alteração transitória do estado de consciência é frequente na urgência. As crises tônico-clônicas (CTC) são um diagnóstico presuntivo frequente, mas não existe um marcador biológico pós-ictal fidedigno. Relata-se o caso de um homem, 19 anos, com dois episódios de CTC generalizada com quatro meses de intervalo. Associaram-se ambos a hipofosfatemia moderada-grave (0,9 mg/dL, valor referência 3,0-4,5 mg/dL). A investigação de patologia do metabolismo fosfo-cálcio foi negativa. Os níveis de fósforo normalizaram entre os episódios e após a segunda CTC. Admitiu-se diagnóstico de epilepsia pela ocorrência de duas CTC não provocadas separadas em 24 horas. Iniciou medicação anticonvulsiva após a segunda CTC sem recorrência das crises (20 meses de seguimento). O EEG com prova de sono realizado depois da introdução da medicação mostrou atividade lenta temporal, sem atividade epileptiforme; a ressonância magnética-cerebral foi normal. As alterações da fosfatemia não estão geralmente associadas a crises sintomáticas agudas, colocando-se a hipótese da hipofosfatemia ter sido um marcador de CTC.

Abstract

Transient alteration of consciousness is common in the emergency department. Tonic-clonic seizures (TCS) are a frequent presumptive diagnosis, but there is no reliable postictal biological marker. We report the case of a 19-year-old man with two episodes of generalized TCS, four months apart. Both were associated with moderate-to-severe hypophosphatemia (0.9 mg/dL, reference range 3.0-4.5 mg/dL). The investigation of phospho-calcium metabolism was negative, and phosphorus levels normalized between the two episodes and after the second TCS. The diagnosis of epilepsy was made based on the occurrence of two unprovoked TCS 24 hours apart. The patient started antiseizure medication after the second TCS and has remained free of seizures (20 months of follow-up). Routine EEG with sleep showed slow temporal activity without epileptiform activity, and the brain magnetic resonance imaging was normal. Changes in serum phosphorus are not usually associated with acute symptomatic seizures. In this case, hypophosphatemia might have been a marker of TC.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 4, outubro-dezembro 2023. Versão eletrônica em www.sinapse.pt; Case Report, published in Sinapse, Volume 23, Number 4, October-December 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY 4.0. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY 4.0. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Biomarcadores;
Convulsões;
Epilepsia;
Hipofosfatemia;
Serviço de Urgência Hospitalar.

Keywords:

Biomarkers;
Emergency Service, Hospital;
Epilepsy;
Hypophosphatemia;
Seizures/diagnosis.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Renato Oliveira
Av. Lusíada 100,
1500-650 Lisboa, Portugal
renato2009283@gmail.com

Recebido / Received: 2023-05-24

Aceite / Accepted: 2023-12-17

Publicado / Published: 2024-01-22

Introdução

A alteração transitória do estado de consciência é uma causa frequente de admissão no serviço de urgência (SU), embora raramente presenciada.¹ O diagnóstico diferencial inclui síncope, crises tónico-clónicas (CTC), crises não epiléticas psicogénicas, acidente isquémico transitório, alterações metabólicas (hipoglicémia, hipoxia) e disautonomia.²⁻⁴ A anamnese estruturada é o elemento-chave no diagnóstico diferencial, permitindo, na maioria das vezes, distinguir entre as diferentes entidades clínicas.⁵

Os sintomas tipicamente associados a CTC (movimentos involuntários, incontinência esfíncteres e sinais de mordedura de língua) têm baixa sensibilidade diagnóstica.^{6,7} Um estudo mostrou que as mioclonias (que ocorrem potencialmente por libertação de reflexos medulares) eram a regra em vez da exceção na síncope, ocorrendo em 90% dos episódios. No caso da mordedura de língua, a sensibilidade no diagnóstico de CTC é baixa (24%), embora a especificidade (se ocorrência de mordedura no bordo lateral ao invés de na ponta) possa chegar aos 100%.⁷

Neste sentido, nos casos em que persistem dúvidas diagnósticas, é muito importante a existência de um marcador biológico pós-ictal fidedigno de CTC aguda.⁸

Caso Clínico

Homem de 19 anos, trazido ao SU por episódio inicial súbito de alteração do estado consciência caracterizado por sensação de mal-estar inespecífico seguida de perda de conhecimento, postura tónica dos membros e queda, seguida de movimentos involuntários dos quatro membros de cerca de 60 segundos de duração. Posteriormente, sonolência e amnésia para o episódio, voltando ao estado habitual cerca de 20 minutos depois. Antecedentes pessoais de traumatismo crânio-encefálico aos 8 anos de idade sem complicações, e de perturbação de ansiedade. Negava história de consumo de tóxicos ou toma habitual de fármacos.

A observação neurológica não mostrou alterações de relevo e uma tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) foi normal. Nas análises colhidas 2 horas após o episódio destacava-se hipofosfatémia marcada – fósforo 0,9 mg/dL (valor referência 3,0-4,5 mg/dL), sem alteração do ionograma, incluindo níveis de magnésio e cálcio. Os níveis de CPK encontravam-se ligeiramente aumentados – 70 U/L. Tratava-se do primeiro episódio

de CTC generalizada e o doente foi encaminhado para consulta de epilepsia e, adicionalmente, para consulta de nefrologia para estudo de hipofosfatémia. O estudo do metabolismo fosfo-cálcio (calcemia, doseamento sérico de PTH e vitamina D, e excreção urinária de fósforo) foi normal, bem como os diversos doseamentos posteriores do fósforo sérico ao primeiro e terceiro mês pós episódio.

Quatro meses depois, o doente teve uma segunda crise epilética de características semelhantes à primeira, novamente sem desencadeante aparente para além de período de maior ansiedade. Verificou-se, novamente, hipofosfatémia – 0,9 mg/dL, sem outras alterações iónicas ou metabólicas. O diagnóstico de epilepsia foi admitido pela ocorrência de duas crises epiléticas não provocadas separadas de mais de 24 horas, e iniciou-se medicação anticonvulsiva com ácido valpróico 500 mg/d. O eletroencefalograma com prova de sono realizado depois da introdução da medicação anticonvulsiva mostrou atividade lenta temporal, sem atividade epileptiforme, e a ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) 3T com protocolo para epilepsia não mostrou alterações de relevo. Vinte meses depois não havia recorrência dos episódios, embora tenha sido introduzido o levetiracetam 1000 mg/d, e suspenso o ácido valpróico por efeitos adversos.

Discussão

As CTC têm consequências metabólicas sistémicas,⁸ que podem constituir um biomarcador das mesmas. Estão frequentemente associadas a alterações analíticas transitórias, nomeadamente leucocitose, hiperamonémia, elevação da CPK e acidose láctica.⁹ Ainda que menos frequentemente, as crises epiléticas focais também podem apresentar estas alterações analíticas, sobretudo as crises focais acompanhadas por sintomas autonómicos.¹⁰ Outros biomarcadores incluem hormonas (prolactina, ACTH, GH, TSH, LH, FSH, e vasopressina), marcadores de stress cerebral (NSE, S100B), marcadores cardíacos (NT-ProBNP, troponinas), citocinas, e mais recentemente, microRNAs, aminoácidos e proteínas, tais como a MMP-9 (*matrix metalloproteinase-9*).⁸ De todos estes biomarcadores, a elevação da CPK e da prolactina parece ajudar a suportar o diagnóstico de crise convulsiva, dependendo do tempo da colheita.⁹

A hipofosfatémia foi proposta como potencial biomarcador de CTC num estudo retrospectivo,¹¹ que

mostrou que a hipofosfatemia é a alteração iônica mais frequente nas CTC associando-se a uma probabilidade de 3,5 (*odds ratio*) de diagnóstico de crise convulsiva em detrimento de outras causas de perda transitória de conhecimento, nomeadamente da síncope. Um outro estudo, prospetivo, de 128 doentes explorou a sensibilidade da hipofosfatemia, níveis sérios elevados de CPK e hiperlactacidemia isoladamente e em combinação como marcador de CTC. A hipofosfatemia teve uma sensibilidade superior aos níveis sérios elevados de CPK, enquanto os níveis de lactato não permitiram distinguir CTC de outras causas de alteração do estado de consciência.¹² Ambos os estudos apontam para que a hipofosfatemia será um fenómeno transitório, sublinhando a importância do tempo da colheita de sangue na sua determinação.

O tempo de colheita é igualmente importante para os restantes marcadores. No caso apresentado, por exemplo, os níveis de CPK doseados nas primeiras 2 horas estavam apenas ligeiramente aumentados, havendo evidência de que os níveis deste marcador aumentam substancialmente a partir das 3 horas pós-ictal.¹³

As alterações do fósforo não parecem ser uma causa potencial de crises sintomáticas agudas.^{14,15} Apesar de algumas manifestações neurológicas, incluindo crises convulsivas, terem sido reportadas em casos graves de hipofosfatemia, elas ocorreram quase sempre no contexto da síndrome de re-alimentação,^{10,16} frequentemente associadas às outras complicações sistémicas da hipofosfatemia. A hipofosfatemia aguda, sobretudo se transitória, não está tipicamente associada a sintomatologia nem a doença específica,¹⁰ ao contrário da crónica, que, se grave e não tratada, resulta em disfunção cardiovascular, hematológica e neuromuscular. No caso clínico presente, contudo, não foi encontrada qualquer causa de hipofosfatemia, tendo esta sido episódica, e as CTC foram a única manifestação clínica, tornando muito pouco provável esta relação de causa-efeito.

Existem mecanismos fisiológicos que podem explicar a hipofosfatemia nas CTC, caracterizados por contração muscular vigorosa que aumenta as necessidades metabólicas dos tecidos. A hipóxia local aceleraria a glicólise anaeróbica e a produção de piruvato com consequente aumento do ácido láctico. O período pós-ictal é caracterizado por acidose metabólica secundária à acumulação de ácido láctico, uma consequência fisiológica habitualmente de resolução espontânea (em uma a duas

horas).¹⁷ A redistribuição de fósforo por excreção renal poderia ser um mecanismo de compensação metabólica por meio de alterações no *gap* aniônico.¹⁵ Por outro lado, as alterações metabólicas induzidas pelas CTC podem incluir alterações neuroendócrinas com secreção de catecolaminas¹⁶ que provocariam transporte transcelular de fósforo, entre outros iões, explicando, deste modo, a presença de hipofosfatemia.¹¹

Igualmente importante é distinguir a hipofosfatemia da depleção de fosfato. A hipofosfatemia pode ocorrer na presença de níveis normais de fosfato uma vez que os níveis são influenciados por desvios do espaço extra para o intracelular. Algumas situações clínicas, como a alcalose respiratória, causam hipofosfatemia por este mecanismo.¹⁰

Para além de um papel diagnóstico, os biomarcadores das CTC podem ser também importantes no tratamento: investigação de alvos terapêuticos; escolha individual de tratamento de acordo com a presença ou ausência de biomarcador; e monitorização terapêutica.⁸

Em conclusão, existe evidência de que a hipofosfatemia pode ser um marcador biológico das CTC, e o caso descrito constitui um exemplo dessa constatação. O doseamento frequente mais consistente da fosfatemia no contexto de CTC no SU poderá trazer luz definitiva sobre a sua utilidade. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

RO: conceptualização e escrita do manuscrito.

JP: conceptualização e revisão do manuscrito.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Wardrope A, Newberry E, Reuber M. Diagnostic criteria to aid the differential diagnosis of patients presenting with transient loss of consciousness: A systematic review. *Seizure*. 2018;61:139-48. doi:10.1016/j.seizure.2018.08.012
2. Developed in collaboration with, European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA), et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:2631-71. doi:10.1093/eurheartj/ehp298
3. Sandhu RK, Sheldon RS. Syncope in the Emergency Department. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:180. doi:10.3389/fcvm.2019.00180
4. Ropper AH, Adams RD, Samuels MA, Victor M. Adams and Victor's Principles of Neurology. London: McGraw-Hill Education LLC; 2009. [Accessed March 26, 2020] Available at: <https://login.proxy.bib.uottawa.ca/login?url=https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=354>
5. Benbadis SR, Wolgamuth BR, Goren H, Brenner S, Fouad-Tarazi F. Value of tongue biting in the diagnosis of seizures. *Arch Intern Med*. 1995;155:2346-9.
6. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: A videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol*. 1994;36:233-7. doi:10.1002/ana.410360217
7. Brigo F, Nardone R, Bongiovanni LG. Value of tongue biting in the differential diagnosis between epileptic seizures and syncope. *Seizure*. 2012;21:568-72. doi:10.1016/j.seizure.2012.06.005
8. Kobylarek D, Iwanowski P, Lewandowska Z, et al. Advances in the Potential Biomarkers of Epilepsy. *Front Neurol*. 2019;10:685. doi:10.3389/fneur.2019.00685
9. Nass RD, Sassen R, Elger CE, Surges R. The role of postictal laboratory blood analyses in the diagnosis and prognosis of seizures. *Seizure*. 2017;47:51-65. doi:10.1016/j.seizure.2017.02.013
10. Subramanian R, Khardori R. Severe Hypophosphatemia: Pathophysiologic Implications, Clinical Presentations, and Treatment. *Medicine*. 2000;79:1-8. doi:10.1097/00005792-200001000-00001
11. Barras P, Siclari F, Hügli O, Rossetti AO, Lamy O, Novy J. A potential role of hypophosphatemia for diagnosing convulsive seizures: A case-control study. *Epilepsia*. 2019;60:1580-5. doi:10.1111/epi.16090
12. Barbella G, Barras P, Rossetti AO, Novy J. Hypophosphatemia compared to classical biomarkers of tonic clonic seizures. *Epilepsy Res*. 2020;163:106326. doi:10.1016/j.epilepsyres.2020.106326
13. Libman MD, Potvin L, Coupal L, Grover SA. Seizure vs. syncope: Measuring serum creatine kinase in the emergency department. *J Gen Intern Med*. 1991;6:408-12. doi:10.1007/BF02598161
14. Nardone R, Brigo F, Trinka E. Acute Symptomatic Seizures Caused by Electrolyte Disturbances. *J Clin Neurol*. 2016;12:21. doi:10.3988/jcn.2016.12.1.21
15. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51:671-5. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
16. Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet*. 1998;352:391-6. doi:10.1016/S0140-6736(97)10535-9
17. Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural History of Lactic Acidosis after Grand-Mal Seizures: A Model for the Study of an Anion-Gap Acidosis Not Associated with Hyperkalemia. *N Engl J Med*. 1977;297:796-9. doi:10.1056/NEJM197710132971502