

REGISTRO DE CASOS

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE. ESTUDO ANATOMO-PATOLÓGICO DE UM CASO

JOSÉ ANTONIO LEVY *
GILLES HENRI DUCHÊNE ***

JOSÉ LOPES DE FARIA **
SYLVIO SARAIVA ****

As porfirias são moléstias decorrentes de alterações do metabolismo das porfirinas, que se traduzem clinicamente por alterações cutâneas, digestivas, neurológicas e psíquicas. A porfirina⁶ é um composto tetrapirrólico que entra no metabolismo de dois grandes grupos de substâncias fundamentais para a vida: um deles é o da protoporfirina férrica que entra na composição da hemoglobina, mioglobina e de vários fermentos, como a catalase, peroxidase e citocromos; outro grupo importante é o dos derivados magnesianos da porfirina, dos quais a clorofila é o principal.

Existem vários compostos que derivam do metabolismo da porfirina. A coproporfirina normalmente é eliminada na urina e nas fezes de indivíduos sadios; somente na urina são eliminados cerca de 300 mcg de coproporfirina diariamente. As uroporfirinas não são encontradas nos excretas de indivíduos sãos, a não ser em quantidades mínimas. Existem vários tipos, tanto de uro como de coproporfirinas, que se diferenciam apenas espectrofotometricamente.

As porfirias são usualmente classificadas em duas categorias: *congenita* e *adquirida*. A forma congênita ou eritrópoiética desenvolve-se durante a vida fetal, sendo reconhecida logo na primeira infância; na urina destes pacientes há grande quantidade de coproporfirina tipo I e de uroporfirina tipo I.

As porfirias adquiridas ou hepáticas compreendem duas formas clínicas principais: a *aguda intermitente* e as *coproporfirinúrias secundárias*. Estas últimas são observadas no decorso de certas afecções agudas e caracterizam-se pelo aumento da excreção das coproporfirinas tipo I e III. A forma aguda intermitente caracteriza-se principalmente por sintomas abdominais, neurológicos e psíquicos; é também doença do tipo familiar, sendo mais comum no sexo feminino; os primeiros sintomas aparecem geralmente entre os

Trabalho da Clínica Neurológica e do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. * Assistente extranumerário de Neurologia. ** Docente Livre de Anatomia Patológica. *** Médico residente de Neurologia. **** Assistente voluntário de Neurologia.

20 e os 40 anos de idade; a moléstia evolui por surtos, sendo que certas substâncias como os barbitúricos, têm a propriedade de desencadeá-los; nesta forma há excreção de porfobilinogênio, de porfobilina e de uroporfirina de tipo III, aumentados especialmente durante os surtos agudos da moléstia.

Assim, a excreção exagerada de certos produtos do metabolismo das porfirinas, alguns dos quais se encontram em quantidades mínimas na urina e nas fezes, significa que há alguma anormalidade no metabolismo destas substâncias, distúrbio metabólico que é acompanhado das lesões e sintomatologia conhecidas.

Até o presente momento não se conhece exatamente qual o mecanismo de ação deste dismetabolismo e como se processam as lesões no sistema nervoso. Sabe-se que as porfirinas não são encontradas no tecido nervoso tanto de indivíduos sãos como de doentes, apesar de serem encontradas em níveis elevados em outros órgãos dos pacientes portadores da moléstia. Estes doentes apresentam, com freqüência, hipertensão arterial. Denny-Brown e Sciarra² sugerem que alterações no sistema nervoso sejam devidas a isquemias múltiplas, difusas e intermitentes. Outros autores relacionam as lesões nervosas com alterações do metabolismo do pirrol que é concomitante. Recentemente Cecil Watson (cit. por Klingman⁴) demonstrou que as porfirinas são capazes de provocar discreto espasmo muscular, não influenciado pela atropina, porém relaxável pela adrenalina; este autor sugere que as alterações sejam devidas ao vasospasmo provocado pelo aumento das porfirinas.

Não nos aprofundaremos no estudo do diagnóstico clínico e laboratorial das porfirias, já descrito recentemente entre nós¹.

OBSERVAÇÃO — R. A. L., com 29 anos de idade, sexo feminino, branca, brasileira, internada na Clínica Neurológica em 13-8-1956 (reg. H.C. 225624). Referia a paciente dores nas pernas e cólicas abdominais iniciadas há um ano, tendo sido, por isso, apendicectomizada. Há 7 meses foi feita colecistectomia, por apresentar quadro clínico sugestivo de colecistite crônica, sendo, de fato, confirmado tal diagnóstico, pois o exame histopatológico da peça cirúrgica revelou colecistite e colangite crônicas. No 5º dia de pós-operatório, ao levantar-se, a paciente perdeu a força nos membros inferiores, caindo ao solo, não mais conseguindo andar; dias depois começou a notar fraqueza progressiva nos membros superiores, sendo que pouco tempo após não conseguia mais movimentá-los. Uma semana antes de sua internação notou que a voz tornara-se progressivamente mais fraca, apresentando dispnéia várias vezes. Desde o início da sintomatologia neurológica sente dores intensas nos membros, principalmente nos inferiores, e sensações parestésicas (agulhadas). Emagrecimento progressivo. *Antecedentes pessoais* — Nada digno de nota. *Antecedentes familiares* — Nega doença semelhante nos familiares, inclusive cólicas abdominais ou emissão de urinas escuras. *Exame clínico* — Mau estado geral. Mucosas visíveis pouco coradas. Notam-se manchas na pele, de cor de café com leite, de forma irregular e de limites imprecisos, principalmente no rosto; hipertricose discreta na face. Pressão arterial 110x70 mm Hg. Pulso batendo 120 vezes por minuto, rítmico. Temperatura axilar 36,4°C. Hiperfonese das bulhas cardíacas em todos os focos. Fígado de consistência normal, palpável a um dedo abaixo do rebordo costal, na linha hemiclavicular.

Exame psíquico — Paciente calma, bem orientada, sem delírios ou desordens sensoriais. Durante os surtos agudos observam-se alterações do humor e do caráter, tornando-se a paciente acentuadamente deprimida. *Exame neurológico* — Paciente em decúbito dorsal, não conseguindo modificar sua posição no leito. Paralisia flácida completa dos membros superiores e paresia flácida acentuada dos

membros inferiores, sobretudo dos segmentos distais; possíveis, embora limitados, os movimentos ativos do tronco; paralisia diafragmática bilateral; paresia facial bilateral de tipo periférico; paresia do vago e do glossofaríngeo. Não existem fasciculações. Arreflexia profunda generalizada. Ausência de reflexos cutâneos. Reflexos fotomotor, consensual e de acomodação normais. O exame oftalmoscópico mostra palidez temporal das papilas. Não existem distúrbios esfíntéricos. Amiotrofias acentuadas nos quatro membros e no tronco. Sensibilidade objetiva profunda e superficial normal.

Exames subsidiários — *Exame de urina*: Proteínas e substâncias reductoras ausentes; sedimento normal. *Exame parasitológico de fezes*: negativo. *Dosagem de uréia no sangue*: 46 mg/100 ml; um mês após nova dosagem acusou 67 mg/100 ml. *Hemograma*: hemoglobina 73%; eritrócitos 3.600.000/mm³; leucócitos 4.800/mm³ (neutrofilia discreta e relativa; desvio à esquerda; neutrófilos com abundantes granulações tóxicas). *Hemosedimentação*: 25 mm na 1ª hora (normal 15 mm). *Exame de líquido cefalorraquidiano*: punção lombar; provas manométricas de Stookey normais; pesquisas de rotina normais. Novo exame do líquido cefalorraquidiano, feito 45 dias após, mostrou apenas discreta hiperцитose (15 células por mm³, linfomonócitos). *Eletrencefalograma*: normal. *Eletrocardiograma*: taquicardia sinusal. *Exame elétrico de músculos e nervos*: reação de degeneração parcial no território muscular dos nervos mediano, radial e ciático, bilateralmente; reações elétricas anormais quantitativas e qualitativas no músculo flexor comum dos dedos à direita. *Cistometria*: bexiga de tipo paralítico-motor. *Provas de função hepática*: reação de Hanger fortemente positiva; reação de floculação do timol negativa; reação de turvação do timol 2,6 U MacLagan; reação do formol-gel negativa. *Reações sorológicas para lues*: negativas. *Pesquisas de porfobilinogênio na urina*: positiva (técnica de Watson e Schwartz). Não foi encontrado porfobilinogênio na urina da mãe e da irmã da paciente.

Evolução — A paciente esteve internada durante 11 meses. Durante este tempo apresentou períodos de melhora intercalados com períodos de reagudização da moléstia. Cerca de um mês após a internação passou a apresentar anestesia superficial nas pernas e nos pés e hipoestesia superficial nos membros superiores e nas coxas; no entanto, estes distúrbios da sensibilidade não eram constantes, apresentando também, como os sinais motores, períodos de piora e outros de melhora. Num destes surtos agudos, a paciente eliminou urina de cor avermelhada escura, tendo sido feita, então, a pesquisa de porfobilinogênio na urina com resultado positivo. Em julho de 1957, a paciente teve nova fase de reagudização, durante a qual apresentou crises de insuficiência respiratória; apesar de ter sido colocada em pulmão de aço, veio a falecer.

Exame anátomo-patológico — Broncopneumonia bilateral, final, confluenta, mais intensa no pulmão esquerdo; miocárdio, baço e, em maior grau, o fígado e rins se apresentam de cor escura; discreta esplenomegalia; encéfalo e medula espinal sem alterações macroscópicas. *Exame microscópico* — *Fígado*: abundante quantidade de pigmento pardo, granuloso (grânulos de tamanhos variados), esparsos difusamente nas células hepáticas e, em menor grau, nas células de Kupfer; grande parte deste pigmento contém ferro (método de Perls). *Baço*: presença do mesmo pigmento em macrófagos da polpa vermelha. *Supra-renal*: em algumas áreas da camada cortical, deposição, nas células parenquimatosas, do mesmo pigmento; alterações regressivas em células corticais, até com necrose. *Medula espinal*: alterações das células motoras dos cornos anteriores (tigrólise, tumefação do corpo celular e deslocamento do núcleo para a periferia da célula); em algumas células há maior quantidade de lipofuscina; estas alterações são mais abundantes ao nível do entumescimento lombar. *Bulbo* (corte pela parte média): alterações degenerativas intensas nos neurônios do núcleo ambíguo (tigrólise, picnose nuclear, tumefação e dissolução do corpo celular). Alterações menos graves (tigrólise e tumefação do corpo celular) são observadas nas células nervosas das olivas. *Cérebro* (região motora e sensitiva: tigrólise com ocasional tumefação e vacuolização das células motoras; não há picnose nuclear. *Cauda equina e nervo tibial*: algumas áreas focais com perda da

bainha de mielina das fibras nervosas; ocasionais focos inflamatórios (linfócitos e macrófagos). *Músculo esquelético*: atrofia não intensa de feixes de fibras musculares, com leve proliferação de fibroblastos.

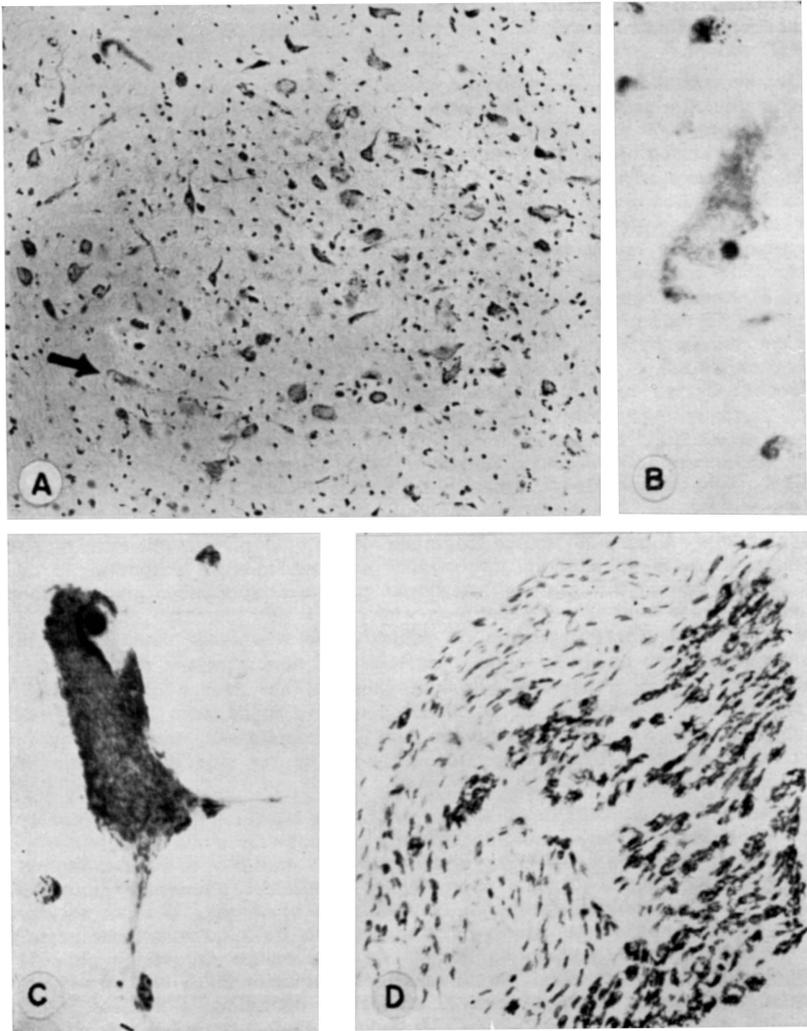


Fig. 1 — Caso R. A. L. Em A, bulbo: núcleo ambíguo. Alterações degenerativas das células nervosas: tigrólise, tumefação do corpo celular (Nissl — 100 x). Em B, detalhe da célula apontada pela seta em A com aumento maior. Alteração celular grave, mostrando dissolução do citoplasma (600 x). Em C, célula do corno anterior da medula espinal com alterações degenerativas: tigrólise, deslocamento do núcleo para a periferia e hiperchromatose da membrana nuclear (Nissl — 600 x). Em D, cauda equina: raiz nervosa apresentando áreas claras de desmielinização (Weil — 350 x).

COMENTARIOS

Os primeiros sintomas iniciaram-se cêrca de um ano antes da internação e foram caracterizados por cólicas abdominais e dôres nos membros inferiores. Êstes sintomas conduziram a paciente por duas vêzes à mesa cirúrgica (apendicectomia e colecistectomia), parecendo-nos que a última operação teria agido como fator desencadeante da sintomatologia neurológica, pois, poucos dias após, instalou-se tetraplegia motora com comprometimento de nervos cranianos (VII, IX e X). De início a sintomatologia orientou para o diagnóstico de polirradiculoneurite. Ulteriormente a paciente passou a eliminar urina de côr avermelhada, embora os exames não demonstrassem presença de hemoglobinúria ou hematúria; foi, então, que se pensou na hipótese de porfiria aguda intermitente, ulteriormente confirmada pela positividade da reação de Watson-Schwartz.

Alguns fatos clínicos devem ser salientados, como sejam as áreas de hiperpigmentação cutânea e a hipertricose na face; digna de referência é também a anormalidade das provas de função hepática.

Do ponto de vista neurológico havia sinais de lesão do sistema nervoso periférico, com evidente predomínio motor. Os sinais objetivos de comprometimento sensitivo eram escassos, tendo ocorrido tardiamente, com distribuição periférica.

A evolução foi relativamente rápida, terminando pela morte cêrca de 2 anos após o início da afecção. A paciente foi tratada repetidas vêzes com ACTH que aparentemente não influenciou o decurso da doença.

Ao exame anátomo-patológico do sistema nervoso salientaram-se as alterações degenerativas das células motoras das pontas anteriores da medula e dos núcleos motores do tronco encefálico; no núcleo motor dos nervos glossofaríngeo e vago as degenerações foram de caráter grave. Alguns grupos de fibras nervosas da causa eqüina e do nervo tibial apresentavam desmielinização. Em contraposição a casos como êste, em que há alterações histopatológicas, existem numerosos casos em que estas não são verificadas (Noel, cit. por Friedrich³).

A patogenia das alterações, tanto dos nervos como das células nervosas, é desconhecida.

RESUMO

Após considerações preliminares sôbre as moléstias decorrentes de alterações do metabolismo das porfirinas e que se traduzem clinicamente por alterações cutâneas, digestivas, neurológicas e psíquicas, é apresentado o caso de uma paciente portadora de forma aguda de porfiria.

Trata-se de paciente com 29 anos de idade, com antecedentes de dôres nos membros e cólicas abdominais, que apresentou bruscamente quadro de paralisia motora dos quatro membros e de alguns nervos cranianos. O teste de Watson e Schwartz revelou a presença de porfobilinogênio na urina, o que firmou o diagnóstico. Após um ano de internação, durante o qual a moléstia evoluiu por surtos, a paciente faleceu, tendo o exame anátomo-pato-

lógico do sistema nervoso revelou alterações degenerativas das células motoras das pontas anteriores da medula e de núcleos motores do tronco encefálico.

SUMMARY

Intermittent acute porphyria. Case report with pathologic study

After general considerations on diseases with alterations of the porphyrin metabolism a case of acute form of porphyria is reported. The patient, 29 years old, female, with pains in the arms and legs and abdominal colics, suddenly, presented motor paralysis of arms, legs and some of the cranial nerves. Confirming the diagnosis of porphyria, the Watson and Schwartz test demonstrated presence of porphobilinogen in the urine.

After being interned in the hospital for a whole year, during which the disease developed in surges, the patient died. The anatomo-pathological study of the nervous system showed degenerative alterations of motor cells of the anterior horns and mesencephalic motor nuclei.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASSIS, J. L. — Porfíria aguda intermitente. Valor do teste de Watson-Schwartz para o diagnóstico. *Arq. Neuro-Psiquiat.*, 15:35-45 (março), 1957.
2. DENNY-BROWN, D.; SCIARRA, D. — Changes in nervous system in acute porphyria. *Brain*, 68:1, 1945.
3. FRIEDRICH, G. — Erkrankungen mit besonderer bevorzugung motorischer Leistungsbahnen und Kerne. *In* O. Lubarsch, F. Henke, R. Rössle: *Handbuch des speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Springer Verlag, Berlin, 1957, pág. 1014.
4. KLINGMAN, W. — Discussão do trabalho de London⁶.
5. KRÜCKE, W. — Erkrankungen der peripheren nerven. *In* O. Lubarsch, F. Henke, R. Rössle: *Handbuch des speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Springer Verlag, Berlin, 1955, pág. 136.
6. LONDON, I. M. — Porphyrin metabolism and diseases of the nervous system. *In* *Metabolic and toxic diseases of the nervous system*. *Proc. Ass. Res. Nerv. a. Ment. Dis.*, 32:392-399, 1953.

*Clínica Neurológica. Hospital das Clínicas da Fac. Med. da Univ. de São Paulo
— Caixa Postal 3461, São Paulo, Brasil.*