

ASPECTOS DISAUTONÔMICOS DA PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

A PROPOSITO DE SEIS CASOS

*CHARLES P. TILBERY **

*WILSON L. SANVITO ***

*EDNA S. ESPINDOLA ****

A porfiria aguda intermitente (PAI) é doença congênita transmitida por um gen autossômico dominante, não ligado ao sexo^{3,4,10}. É considerada um erro inato do metabolismo com conseqüente acúmulo de ácido delta-aminolevulínico e porfobilinogênio, principalmente no fígado^{2,4}. A PAI predomina no sexo feminino^{4,10,14,15} na proporção de 3:2, provavelmente por influência estrogênica¹². Os relatos de literatura mostram uma prevalência na África do Sul, Suécia, Irlanda e Austrália^{12,15}.

As manifestações neurológicas ocorrem predominantemente na porfiria aguda intermitente, sendo excepcionais os relatos de comprometimento do sistema nervoso nas formas congênicas, cutânea e mistas⁸. Do ponto de vista clínico caracteriza-se pela associação de uma síndrome abdominal, neuropatia periférica, alterações psíquicas, associadas à emissão de urinas avermelhadas^{2,4,6,8,13}. Estas manifestações clínicas geralmente são paroxísticas; entretanto podem ser progressivas. O quadro neurológico pode remitir totalmente, deixar sequelas ou determinar o óbito^{3,13}.

MATERIAL E METODOS

Foram estudados seis doentes do sexo feminino com PAI (Tabela 1). O diagnóstico baseou-se em critérios clínicos e laboratoriais; todos os doentes apresentaram porfobilinogênio urinário positivo. O método laboratorial na pesquisa do porfobilinogênio foi o de Watson-Schwarz (Tabela 2). O presente relato aborda os aspectos disautonômicos encontrados durante a evolução da doença (Tabela 3), sendo que cinco doentes permaneceram durante algum tempo na Unidade de Terapia Intensiva. Alterações hidroeletrólíticas, observadas em alguns casos, foram também estudadas (Tabela 4).

Trabalho da Disciplina de Neurologia do Departamento de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo: *Professor-Assistente; **Professor Pleno; ***Residente de 3º ano.

Caso	Nome	Sexo	Idade	Cor	Registro
1	C.M.Q.	F	31	B	27.651
2	I.L.S.	F	27	B	911.015
3	I.J.S.	F	26	B	16.536
4	M.V.C.	F	28	B	58.731
5	M.C.L.	F	19	B	3.000
6	M.C.O.N.	F	28	P	59.587

Tabela 1 — Dados de identificação: F = feminino; B = branca; P = preta; idade em anos.

Sintomas	Casos	Total
Dores abdominais	1,2,3,4,5,6	6
Urinas avermelhadas	1,2,3,4,5,6	6
Alterações psíquicas	1,2,3	3
Tetraparesia	1,2,3,4,6	5
Distúrbios da sensibilidade	2,6	2
Convulsões	4	1
Paralisia oculomotora	3	1

Tabela 2 — Manifestações clínicas nos 6 casos estudados.

Sintomas	Casos	Total
Taquicardia sinusal	1,4,5,6	4
Hipertensão arterial	2,4,5,6	4
Parada cardíaca	1,3,4	3
Depressão respiratória	1,2,3,4,6	5

Tabela 3 — Manifestações disautonômicas.

Distúrbios	Casos	Total
Hiponatremia	2,4,6	3
Hipopotassemia	2,4,6	3
Acidose respiratória	2	1
Alcalose respiratória	2,4	2
Alcalose metabólica	4	1

Tabela 4 — Distúrbios hidreletrolíticos.

Caso	Dias	Evolução
1	15	óbito
2	96	sequela motora
3	12	óbito
4	57	óbito
5	68	sem sequela
6	141	sequela motora

Tabela 5 — Tempo de tratamento e evolução.

COMENTARIOS

As manifestações disautonômicas que os doentes apresentaram foram de duas ordens: alterações cardiocirculatórias e respiratórias.

A taquicardia sinusal em surtos, com frequência acima de 120 batimentos por minuto, foi observada em 4 dos nossos casos. A frequência de tal sintoma é bastante variável na literatura. Assim, Stein e col.¹² o relataram em 50% dos seus casos, Ridley e col.¹¹ em apenas 16 doentes de sua série, Waldenström e col.¹⁴ em 28% dos seus casos, Goldberg e col. (cit. por Ridley e col.¹¹) relatam a taquicardia em 32 dos seus 50 casos de PAI.

A taquicardia ocorre associada a sintomas abdominais e/ou psíquicos e tende a melhorar com a regressão do quadro neurológico^{4,11}. Frequentemente ocorre em associação com outros sintomas disautonômicos, sendo semelhante à taquicardia observada na síndrome de Guillain-Barré e na neuropatia periférica diabética^{2,4,12}. A taquicardia parece ser mais frequente nos casos que evoluem para depressão respiratória⁴; no nosso material tal conclusão não é possível pelo pequeno número de casos.

A fisiopatologia da taquicardia ainda é discutida; Hellman e col. (cit. por Ridley e col.¹¹) acreditavam ser a mesma consequência de distúrbios da tireóide; Ridley e col.¹¹ afirmam ser uma neuropatia autônoma a causa deste sintoma,

baseando as suas conclusões em estudos realizados por Gibson e por Goldberg. Estes autores encontraram desmielinização vagal e alterações na medula espinal em estudos anátomo-patológicos realizados em 3 casos de PAI. Urich e col. (cit. por Ridley e col.¹¹), por sua vez, relatam um caso de taquicardia, em doença de Friedreich, em que o estudo anátomo-patológico revelou degeneração do núcleo vagal.

Hipertensão arterial ocorreu em 4 dos nossos casos. Stein e col.¹² obtiveram este dado em 36% dos seus casos. Goulon e col.⁴ e Atsmon e col.¹ chamam a atenção para a associação de taquicardia e hipertensão arterial observada em nossos casos 4, 5 e 6. Beattie e col.² observaram em 50% dos seus casos esta associação. Segundo a maioria dos autores ^{1,2,4} esta associação de sintomas seria uma manifestação de hiperatividade do sistema adrenérgico, pelo fato de haver outros sintomas clínicos associados (sudorese, hipersecreção brônquica e salivar, hipertermia e diarreia). É relatado nestes casos um aumento de excreção de catecolaminas urinárias por hiperestimulação do sistema beta-adrenérgico. Ridley e col.¹¹, por outro lado, afirmam que a lesão estaria ligada à interrupção do reflexo espinho-aórtico, porém o mecanismo bioquímico para eles é desconhecido. Atsmon e col.¹ e Beattie e col.², em virtude destes achados, utilizaram com sucesso agentes bloqueadores adrenérgicos em doses de até 600 mg por dia, com acentuada melhora da hipertensão e da taquicardia. Nossa experiência resume-se ao emprego de bloqueador no caso 5 (propranolol), na dose de 300 mg ao dia, observando-se melhora após 6 dias do uso da droga.

A literatura tece poucos comentários quanto à fisiopatologia da depressão respiratória ¹³, que ocorreu em cinco dos nossos casos. Esta foi a causa primordial do prolongado período de permanência dos doentes na Unidade de Terapia Intensiva, além de ser o responsável pelas altas taxas de mortalidade, que variam de 58%³ a 90%⁸. Segundo Goulon e col.⁴ o déficit muscular da parede intercostal seria o responsável pela insuficiência respiratória nos doentes com PAI.

A parada cardíaca ocorreu em 3 dos nossos casos, tendo inclusive os casos 3 e 4 apresentado quatro e duas paradas cardíacas, respectivamente. Não encontramos na literatura explicação fisiopatológica para tal evento.

Distúrbios hidreletrolíticos ocorreram em 3 casos. Roth (cit. por Krulik e col.⁶) foi o primeiro a descrever alterações iônicas no decurso da PAI, e sua frequência é difícil de determinar ⁶. Cormil e col. (cit. por Krulik e col.⁶) descrevem 31 casos de alterações iônicas no decurso da PAI; Stein e col.¹² descrevem em 50% dos seus casos este tipo de alteração. Linder e col. (cit. por Ludwig e col.⁷) acreditavam ser a hiponatremia devida à insuficiência supra-renal, porém não reativa à administração de sal e extrato da supra-renal. Existem vários trabalhos na literatura (citados por Ludwig e col.⁷) em que alterações histológicas da supra-renal, em material de autópsia, colhido em casos de PAI com hiponatremia, não foram demonstradas. Ludwig e col.⁷, por sua vez, apresentaram 8 casos de PAI com hiponatremia, ocorrendo em todos sinais de comprometimento central, com ausência de sinais de insuficiência da supra-renal. Em seu material a hiponatremia se associava a alterações psíquicas e convulsões. A correção da hiponatremia (restrição aquosa) melhorava estes

sintomas. Outros autores ^{4,6} afirmam que alterações psíquicas ocorrem em 48% dos casos e acreditam que possam estar também relacionadas à hiponatremia.

No nosso material foram observadas alterações psíquicas em 3 casos, porém apenas um caso apresentou hiponatremia. Apenas um doente apresentou crise convulsiva e hiponatremia, porém não concomitantemente.

Ludwig e col.⁷ acreditam que a hiponatremia se deva à secreção inapropriada de hormônio antidiurético, por lesão central, porém esta síndrome pode ser desencadeada pelo uso de barbitúricos ou analgésicos, que também podem desencadear surtos de PAI^{4,8,12}. Em 3 dos nossos casos com hiponatremia (casos 2, 4 e 6), conseguimos apurar um fator desencadeante. Também nos casos 3 e 5 se conseguiu detectar fator desencadeante. Em muitos casos a síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético precede os sintomas neurológicos, caracterizando-se por anorexia, náuseas e vômitos (sintomas digestivos) e por sintomas neuropsiquiátricos como cefaléia, astenia, irritabilidade e confusão mental. Estes sintomas são explicados pela hiperhidratação celular^{5,7,9}.

Comprovando a teoria de lesão central como responsável pela síndrome de secreção inapropriada, Mark e col. (cit por Krulik e col.⁶) descreveram um caso de PAI com alterações hidreletrolíticas onde encontraram lesão bilateral dos núcleos supraópticos e paraventriculares.

Stein e col.¹² citam a ocorrência de hiponatremia em 8% dos seus casos, hipomagnesemia em 5%, hipocalcemia em 4% e hipercalcemia em 8%, todos de causa desconhecida. No nosso material observamos apenas hipopotassemia em 3 casos (casos 2, 4 e 6). Julgamos que os distúrbios do equilíbrio ácido-básico em nosso material advém dos distúrbios hidreletrolíticos.

Conclindo queremos chamar a atenção sobre a gravidade da PAI com comprometimento neurológico, fato comprovado no presente trabalho com a ocorrência de três óbitos (casos 1, 3 e 4). Os três doentes que sobreviveram permaneceram longo tempo hospitalizados (média de 64 dias), sendo que dois doentes (casos 2 e 6) tiveram alta com seqüela motora (tetraparesia) e uma doente ficou assintomática (caso 5). Parecem alentadores os trabalhos de Watson e col.^{16,17} que empregam hematina, por infusão endovenosa, com resultados preliminares excelentes. A hematina inibe a sintetase do ácido delta aminolevulínico, impedindo o acúmulo de precursores da porfirina no plasma, fígado e urina ¹⁶.

RESUMO

Foram estudados seis casos de porfiria aguda intermitente, sendo enfocados os aspectos disautonômicos apresentados durante a longa permanência hospitalar dos doentes (média de 64 dias). Foram observados taquicardia sinusal e hipertensão arterial (4 casos), parada cardíaca (3 casos) e depressão respiratória (5 casos). Os autores tecem comentários a propósito da fisiopatologia destas alterações e chamam a atenção sobre o prognóstico sombrio da porfiria aguda intermitente.

SUMMARY

Disautonomic aspects of the acute intermittent porphyria: a six cases report.

The study of six patients with acute intermittent porphyria is reported. Clinical and biochemical studies have been performed during the long hospitalization of the patients. The main disautonomic aspects were the arterial hypertension and the tachycardia in four patients, cardiac arrest in three patients and respiratory arrest in five patients. The cause of this problems is probably the involment of the autonomic adrenergic system. The authors observed also three patients with hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. The prognosis of the acute intermittent porphyria is worse if the patients have disautonomic symptoms; three patients died and two had neurological sequalae (motor tetraparesis).

REFERENCIAS

1. ATSMON, A.; BLUM, I. & FISCHL, J. — Treatment of an acute attack of porphyria variegata with propranolol. *S. Afr. Med. J.* 46:311, 1972.
2. BEATTIE, A. D.; MOORE, M. R.; GOLDBERG, A. & WARD, R. L. — Acute intermittent porphyria: response of tachycardia and hypertension to propranolol. *Brit. Med. J.* 3:257, 1973.
3. DAROCHA, T. & GREGOR, A. — Acute intermittent porphria in Poland. *S. Afr. Med. J.* 204, 1971.
4. NOVAICHAT, F.; BABINET, P.; MANKO, E.; COMBES, A.; BOCHEREAU, G. & GOULON, M. — Manifestation neurologiques graves des porphyries. *In* GOULON, M. et col. — Reanimation et Medecine D'Urgence. L'Expansion, Paris, 1974, pp. 19-34.
5. KERR, G. D. — Acute intermittent porphyria and inappropriate secretion of antidiuretic hormone in pregnancy. *Proc. Roy. Soc. Med.* 66:763, 1973.
6. KRULIK, M.; RENOUX, M. & DEBRAY, J. — L'Hypersécrétion inappropriée d'hormones anti-diurétiques (S.I.A.D.H.): a propos d'un cas observé an cours d'une porphyrie aiguë intermittent tardive de l'adulte. *Sem. Hôp. Paris* 48:3149, 1972.
7. LUDWIG, G. D. & GOLDBERG, M. — Hyponatremia in acute intermittent porphyria probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 104:710, 1963.
8. NAEF, R. W.; BERRY, R. G. & SCHEZINGER, N. S. — Neurological aspects of porphyria. *Neurology (Minneapolis)* 9:313, 1959.
9. NIELSEN, B. & THORN, N. A. — Transient excess urinary excretion of anti-diuretic material in acute intermittent porphyria with hyponatremia and hypomagnesemia. *Am. J. Med.* 38:345, 1965.
10. PERLROTH, M. G.; TSCHUDY, D. P.; MARVER, H. S.; BERARD, C. W.; ZEIGEL, R. F.; RECHCIGLI, M. & COLLINS, A. — Acute intermittent porphyria: new morphological and biochemical findings. *Am. J. Med.* 41:149, 1966.
11. RIDLEY, A.; HIERONS, R. & CAVANAGH, J. B. — The tachycardia and the neuropathy of porphyria. *Lancet* 2:708, 1968.

12. STEIN, J. A. & TSCHUDY, D. P. — Acute intermittent porphyria: a clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine* 49:1,, 1970.
13. TILBERY, C. P.; SANVITO, W. L.; CAMPANA, J. O. & LANCELOTTI, C. L. P. — Forma respiratória da porfiria aguda intermitente: a propósito de dois casos com tetraparesia. *Neurobiologia (Recife)* 38:199, 1975.
14. WALDENSTRÖM, J. & HAEGER-ARONSEN, B. — Different patterns of human porphyria. *Brit. Med. J.* 15:272, 1963.
15. WALDENSTRÖM, J. — The porphyrias as errors of metabolism. *Am. J. Med.* 22:758, 1957.
16. WATSON, C. J. — Hematium and porphyria. *N. Engl. J. Med.* 293:605, 1975.
17. WATSON, C. J.; PIERACH, C. A.; BOSSENMAIER, I. & CARDINAL, R. — Postulate deficiency of hepatic heme and repair by porphyries. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 74:2118, 1977.

Disciplina de Neurologia, Departamento de Clínica Médica — Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo — Rua Cesário Motta Jr. 112 — 01221 São Paulo, SP — Brasil.