

Fernando Rogério Lara Ferreira^{1,2},
Carlos Augusto de Almeida Silva²,
Samantha Xena da Costa²

Porfiria aguda intermitente, um importante e raro diagnóstico diferencial de abdômen agudo: relato de caso e revisão da literatura

Acute intermittent porphyria, an important and rare differential diagnosis of acute abdomen: case report and literature review

1. Fundação Hospital Adriano Jorge, Manaus (AM), Brasil.
2. Universidade do Estado do Amazonas – UEM – Manaus (AM), Brasil.

RESUMO

As porfirias são distúrbios metabólicos relacionados à disfunção enzimática da cadeia de biossíntese do heme, componente fundamental para formação de diversas moléculas. Tal defeito ocasiona um acúmulo de precursores (porfirinas) nocivos ao organismo. As porfirias se manifestam de maneira heterogênea através de sintomas neuroviscerais, cutâneos ou ambos, geralmente durante episódio de agudização denominado crise porfírica após a exposição a algum fator precipitante. No presente artigo é relatado caso de crise porfírica inicialmente diagnosticado como abdômen agudo e tratado com laparotomia exploradora inconclusiva, seguido de revisão de literatura. Durante o pós operatório o quadro evoluiu com sinais neurológicos de tetraparesia, tetraplegia e desconforto respiratório que sugeriam o diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré, hipótese afastada após análise do líquido que não

mostrou dissociação albumino-citológica. Admitida em unidade de terapia intensiva, dado o quadro neurológico e a necessidade de suporte ventilatório, apresentou colúria e crises convulsivas sendo feita a hipótese de crise porfírica, confirmada com a dosagem de porfirinas na urina de 24 horas. Iniciado o tratamento de suporte, porém, sem o uso de derivados do heme devido a indisponibilidade, a paciente evoluiu com infecção hospitalar, disfunção orgânica e óbito. A porfiria deve ser levada em consideração nos casos agudos de dor abdominal de causa desconhecida, associada a sinais neurológicos como parestias, distúrbios hidroeletrólíticos e psiquiátricos, especialmente em pacientes com presença de fatores precipitantes, história de crises recorrentes e história familiar positiva para porfiria.

Descritores: Porfirias; Porfirias hepáticas; Porfiria aguda intermitente; Abdômen agudo; Diagnóstico diferencial; Relatos de casos

Estudo realizado na Fundação Hospital Adriano Jorge – Manaus (AM), Brasil.

Submetido em 25 de Setembro de 2011
Aceito em 14 de Dezembro de 2011

Conflitos de interesse: Nenhum.

Autor correspondente:

Carlos Augusto de Almeida Silva
Rua Canamari, 15 - Bairro Cidade Nova 1
CEP: 69095-130 - Manaus (AM),
Brasil.
E-mail: caas.med@live.com

INTRODUÇÃO

As porfirias são distúrbios metabólicos relacionados a disfunção enzimática da cadeia de biossíntese do heme e ao acúmulo de precursores (porfirinas) no organismo, manifestando-se clinicamente através de sintomas neuroviscerais, cutâneos ou ambos, sendo seu diagnóstico quase sempre de exclusão durante os episódios de crise porfírica. A porfiria aguda intermitente é o tipo de porfiria mais comumente encontrado durante as crises porfíricas. O quadro clínico durante a crise geralmente é de dor abdominal de causa desconhecida associada a sinais e sintomas neurológicos, distúrbios psiquiátricos e hidroeletrólíticos, acometendo mulheres acima de 30 anos, com história de crises recorrentes, associada a fatores predisponentes e história familiar positiva para porfirias.⁽¹⁻⁵⁾

O presente artigo trata primeiramente de relato de caso de crise porfírica tendo como diagnóstico diferencial abdômen agudo e síndrome de Guillain-Barré. Secun-

dariamente, revisão narrativa utilizando como base de dados *Pubmed*, *Biomed*, *Scencedirect* e *Scielo*, no período de 2000 a 2011, com os descritores: porfíria, porfíria hepática, porfíria aguda intermitente, nos idiomas português e inglês. Também foram inclusos outros artigos fora da base de dados citada acima por indicação de especialistas na área.

RELATO DO CASO

Mulher, 31 anos, procedente de Manaus-AM, deu entrada no pronto socorro com quadro de dor abdominal difusa, intensa, associada a náuseas, vômitos e febre não mensurada. Ao exame físico encontravam-se taquicardia (118 bpm), hipertensão (158/100 mmHg) e a presença do sinal de Blumberg. Os exames complementares apresentavam distensão de alças intestinais em radiografia de abdômen, anemia normocrômica e normocítica associada a leucocitose e hiponatremia.

Diante da hipótese de abdômen agudo, foi submetida a laparotomia exploradora onde não se evidenciou acometimento de órgãos intra-abdominais, permanecendo internada por seis dias, recebendo alta com melhora do quadro. Após dois dias a paciente retornou ao pronto socorro com piora do quadro inicial, referindo parestesia de extremidades. Foi novamente internada e em sete dias apresentou gradativamente colúria, tetraparesia, seguida de tetraplegia e desconforto respiratório, requerendo cuidados intensivos e suporte ventilatório. Os exames complementares mostravam os mesmos parâmetros da primeira internação, sem alterações na tomografia de crânio, e ausência de dissociação albumino-citológica na análise do líquido, afastando a hipótese de síndrome de Guillain-Barré.

Durante a internação em unidade de terapia intensiva (UTI) apresentou crises convulsivas sendo feita a hipótese de crise porfírica, confirmada com a pesquisa do ácido delta-aminolevulinico e porfobilinogênio em urina de 24 horas. A paciente recebeu tratamento de suporte para crises porfíricas, com exceção do emprego de derivados de heme indisponíveis no serviço. A paciente desenvolveu infecção hospitalar em vários sítios não responsiva aos esquemas empregados, o quadro progrediu para disfunção de múltiplos órgãos e óbito após 23 dias de internação em UTI.

DISCUSSÃO

As porfirinas são os precursores metabólicos do heme e são metabolizadas pela cadeia de biossíntese do heme presente em todas as células dotadas de mitocôndrias, em especial as eritropoiéticas e hepáticas, fornecendo o heme necessário para a formação de diversas moléculas importantes ao organismo (ex. hemoglobina, mioglobina e citocromo).^(1,2)

As porfirias são distúrbios metabólicos relacionados à disfunção enzimática em uma das oito enzimas que compõe a cadeia de biossíntese do heme, manifestando-se clinicamente através de sintomas neuroviscerais, alterações cutâneas, ou ambos. As manifestações clínicas não dependem da redução da síntese do heme e sim do tipo de porfirina acumulada, do local onde esta é produzida (fígado ou medula óssea), do local onde esta se acumula, da maneira que esta é excretada e do mecanismo de toxicidade desta (neurotoxicidade, fotossensibilidade ou ambos).⁽¹⁻⁵⁾

Existem oito tipos de porfíria, cada uma relacionada a disfunção de sua enzima específica, sendo classificadas de acordo com o sítio de maior inatividade enzimática (eritropoiéticas ou hepáticas) e de acordo com sua apresentação (aguda ou crônica) (Quadro 1). As porfirias hepáticas agudas são caracterizadas por ataques neuroviscerais, e em casos específicos por alterações cutâneas, sendo a porfíria aguda intermitente a forma mais encontrada.⁽⁴⁻⁸⁾

Quadro 1 - Classificação das porfirias

Porfirias crônicas	Porfirias eritropoiéticas	Porfíria eritropoiética congênita Protoporfíria eritropoiética
	Porfirias hepáticas crônicas	Porfíria cutânea tarda Porfíria hepatoeritropoiética
Porfirias agudas	Porfirias hepáticas agudas	Porfíria por deficiência de ALA desidratase
		Porfíria aguda intermitente
		Coproporfíria hereditária Porfíria variegata

Fonte: Dinardo CL, Fonseca GH, Suganuma LM, Gualandro SFM, Chamone DA. Porfirias: quadro clínico, diagnóstico e tratamento. *Rev Med (São Paulo)*. 2010;89(2):106-14.⁽²⁾

EPIDEMIOLOGIA

A porfíria aguda intermitente tem prevalência de 1-2 casos a cada 100 mil habitantes, porém devemos considerar fatores limitantes para essa estimativa como: diferenças geográficas, casos não diagnosticados, e a penetrância incompleta. Aproximadamente 80% dos portadores da desordem permanecem assintomáticos, a doença raramente se manifesta antes da puberdade, sendo comum em mulheres com mais de trinta anos em situações ou fatores que predisponham à queda da atividade enzimática (Quadro 2). Quando estes fatores não são retirados ou controlados as crises porfíricas tornam-se recorrentes.⁽⁸⁻¹⁰⁾

FISIOPATOGENIA

A porfíria aguda intermitente é doença autossômica dominante relacionada a mutação do gene 11q24.1 – 11q24.2,

Quadro 2 - Fatores precipitantes para crises porfíricas

Fatores precipitantes
Medicamentos
Jejum
Tabagismo
Alcoolismo
Substâncias ilícitas (marijuana, ecstasy, anfetaminas e cocaína)
Infecções
Estresse físico e emocional
Ciclos menstruais

Fonte: Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *BMJ*. 2000;320(7250):1647-51.⁽⁵⁾

ocasionando redução da atividade da enzima porfobilinogênio desaminase, a terceira enzima da cadeia de biossíntese do heme. Os portadores desta mutação permanecem assintomáticos até um ponto crítico de atividade enzimática, em geral 50%, abaixo desse ponto surgem as manifestações da crise porfírica.⁽⁸⁻¹⁰⁾

O defeito da enzima porfobilinogênio desaminase leva ao acúmulo de porfirinas (ácido delta-aminolevulinico e porfobilinogênio) e a queda dos níveis intracelulares de heme, ocasionando a perda do feedback negativo do heme sobre toda a cadeia enzimática e acentuando a produção de porfirinas, levando ao acúmulo tecidual e aumento de sua excreção (Figura 1). Os sintomas não se correlacionam com a queda de produção do heme, mesmo em baixos níveis a produção é suficiente para homeostase, na verdade os sintomas se relacionam com o aumento da concentração de porfirinas.⁽¹⁰⁻¹³⁾

As porfirinas são tóxicas e agem sobre os tecidos de maneiras pouco entendidas. Nos casos que se manifestam com sintomas predominantemente neuroviscerais, como nas porfirias agudas e em especial a porfiria aguda intermitente, o excesso de porfirinas produzidas são neurotóxicas, levam a alterações degenerativas do sistema nervoso central e a inibição na liberação do GABA. Nos casos que se manifestam com alterações cutâneas, as porfirinas produzidas impregnam a pele e sob o estímulo luminoso aumentam a produção de radicais livres no local, lesionando a pele.^(12,13)

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As manifestações da crise porfírica na porfiria aguda intermitente abordam um grande número de sintomas neuroviscerais, distúrbios hidroeletrólíticos e psiquiátricos (Quadro 3). Os sintomas neuroviscerais afetam os sistemas periférico, central, autônomo e visceral. A dor abdominal difusa, pobremente localizada e de forte intensidade está presente em 90% dos casos. Há também dores em extremidades, peito e costas. Outros

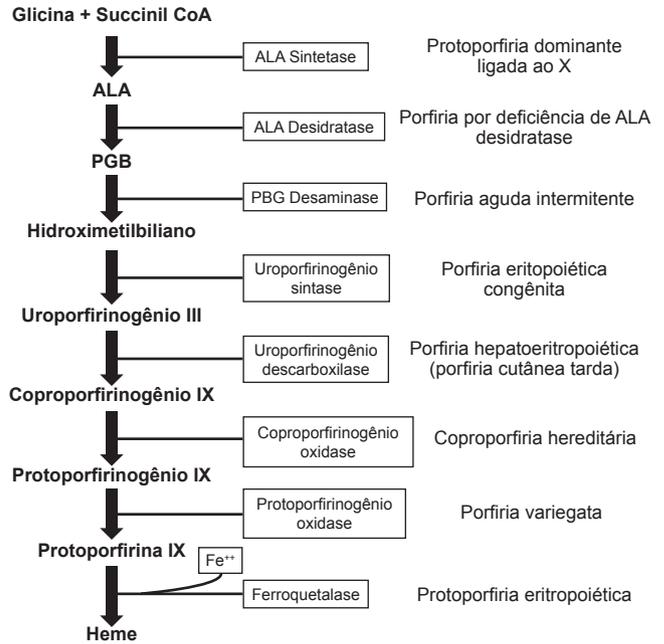


Figura 1 - Fluxograma ilustrativo da cadeia de biossíntese do heme e a relação dos defeitos enzimáticos com o tipo específico de porfiria.

ALA - ácido delta-aminolevulinico; PBG - porfobilinogênio; Fe²⁺ - ferro iônico.

Fonte: Adaptado de: Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet*. 2010;375(9718):924-37. Review.⁽⁹⁾

Quadro 3 - Frequência dos sintomas na crise porfírica

Apresentação clínica mais frequentes nas crises porfíricas	(%)
Gênero feminino	60 – 80
Sintomas neuroviscerais	
Dor abdominal	85 – 95
Náuseas e vômitos	43 – 88
Constipação	48 – 84
Taquicardia	64 – 85
Hipertensão arterial	36 – 55
Sintomas neurológicos	
Dor nas extremidades, costas, peito, pescoço e cabeça	50 – 70
Paresias	42 – 68
Paralisia respiratória	9 – 20
Distúrbios neuropsiquiátricos	
Agitação, confusão, alucinações e depressão	40 – 58
Convulsão	10 – 20

Fonte: Bloomer JR, McGuire BM. Intermittent unexplained abdominal pain: is it porphyria? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(11):1255-8.⁽¹¹⁾

sintomas neuroviscerais são a neuropatia predominantemente motora, com fraqueza muscular inicialmente proximal que pode progredir para tetraplegia, paralisia respiratória e bulbar

em horas ou dias, lembrando a síndrome de Guillain-Barré. Os distúrbios psiquiátricos encontrados são a insônia, agitação, confusão mental e convulsão que podem progredir para o coma. A hiponatremia resultante da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) é o distúrbio hidroeletrólítico mais frequente.^(1,5,11-13)

DIAGNÓSTICO

Para se realizar o diagnóstico de porfiria aguda intermitente em um episódio de crise porfírica é necessário alto grau de suspeição ao encontrar um paciente com quadro de dor abdominal onde foram excluídas as possibilidades de abdômen agudo, na presença de outros sinais como fraqueza muscular proximal e simétrica em membros superiores, parestia, distúrbios hidroeletrólíticos e psiquiátricos, taquicardia, e colúria. Outros achados importantes para o diagnóstico são a busca na anamnese de episódios anteriores de crise porfírica, história familiar sugestiva e a presença de fatores precipitantes que possam ter levado a crise (medicamentos, álcool, sintomas pré-menstruais, etc.).^(2,3,9,11-13)

O padrão ouro para o diagnóstico das porfirias é a análise do DNA, porém, além de oneroso o exame tem pouca aplicabilidade durante os episódios de crise porfírica, sendo mais utilizado nos períodos de remissão para determinar o tipo exato de porfiria, e no screening familiar. O teste mais importante para o diagnóstico das crises porfíricas é a dosagem de porfobilinogênio na urina usualmente elevado. Outras alternativas para o diagnóstico durante a crise porfírica são a dosagem do ácido delta-aminolevulinico e porfirinas na urina, das porfirinas no plasma e nas fezes, e da porfobilinogênio desaminase eritrocitária.^(1-3,8,9,11-13)

TRATAMENTO

O tratamento é baseado em quatro pontos: screening familiar, retirada ou controle dos fatores precipitantes, condutas gerais e uso de derivados do heme.^(1,2,11,12)

Todos os parentes de primeiro grau devem ser testados para a doença, sendo a análise do DNA o exame de melhor aplicabilidade. O risco de carcinoma hepatocelular é outro ponto relevante no tocante ao screening, para o qual recomenda-se o emprego de exames de imagem hepática nos pacientes acima de 50 anos.^(1,3,11-13)

Os fatores precipitantes (Quadro 2) devem ser evitados, ou controlados, sendo de grande valia o emprego de listas com medicamentos de uso seguro e não seguro. Os pacientes também devem ser alertados para o controle ou supressão do alcoolismo e do tabagismo, além de outras drogas ilícitas. Pacientes do sexo feminino devem ser orientadas para o uso de terapia hormonal e os períodos pré-menstruais.^(1,2,11-13)

As condutas gerais de uma crise se resumem a remoção dos fatores precipitantes, controle dos sintomas com uso de medicamentos seguros, dieta hipercalórica a base de carboidratos. Recomenda-se cuidados em UTI ou em centros especializados, haja vista que a neuropatia periférica pode progredir rapidamente para falência ventilatória e acometimento bulbar (Quadro 4). Os derivados do heme atuam reativando o feedback negativo do heme sobre a enzima ALA sintetase, reduzindo a produção de precursores tóxicos. Os derivados de heme devem ser empregados precocemente, especialmente em pacientes em crises porfíricas graves, na vigência de paralisia bulbar ou outras neuropatias progressivas.^(1,2,11-13)

Quadro 4 - Esquema terapêutico nas crises porfíricas

Estratégia terapêutica de acordo com as manifestações da crise porfírica	
Sintomas neuroviscerais	Tratamento convencional
	Identificação e remoção de fatores precipitantes
	Controle adequado da dor com derivado de opióide
	Controle dos episódios eméticos (ex. clorpromazina)
	Controle dos distúrbios hidroeletrólíticos e do balanço hídrico
	Controle dos distúrbios psiquiátricos e das convulsões (ex. gabapentina)
	Dieta hipercalórica, 300 g/dia de carboidratos.
	Internação em unidade de terapia intensiva ou centros de porfiria
Sintomas cutâneos	Tratamento específico
	Hematina ou Arginato de heme: 3—4 mg/Kg/dia, 1 x dia por 4 dias.
	Evitar exposição solar e trauma
	Fotoproteção

Fonte: Siegesmund M, van Tuyll van Serooskerken AM, Poblete-Gutiérrez P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(5):593-605.⁽¹⁾

CONCLUSÕES

A porfiria aguda intermitente é doença de caráter genético de manifestações heterogêneas que deve ser levada em consideração nos casos agudos de dor abdominal de causa desconhecida, associada a sinais neurológicos como perda motora e paresias, distúrbios hidroeletrólitos e psiquiátricos, especialmente em pacientes com presença de fatores precipitantes, história progressiva de crises recorrentes e história familiar positiva para porfiria.

ABSTRACT

Porphyrias are metabolic disorders related to heme biosynthesis pathway enzyme dysfunctions. The heme pathway is fundamental for the formation of a number of molecules, and such defects cause noxious precursors (porphyrins) to build up. Porphyrias are heterogeneously manifested by symptoms that can either be neurovisceral, cutaneous, or both, usually during outburst episodes called porphyric crises. This article presents a

literature review and reports on a case of porphyric crisis initially diagnosed as acute abdomen and treated with an inconclusive exploratory laparotomy. During the postoperative period, the patient progressed with tetraparesis, tetraplegia and respiratory distress, suggesting Guillain-Barre syndrome, which was precluded after cerebrospinal fluid analysis revealed no albumin-cytological dissociation. The patient was admitted to the intensive care unit due to her neurological disorders, which required ventilation support. After admission, she progressed with choluria and seizures. A porphyric crisis was suspected and confirmed upon a 24 hour urine porphyrins test. Supportive therapy was initiated, but due to unavailability in our hospital, heme derivatives were not given. The patient progressed with nosocomial infection, organ dysfunctions and eventually died. Porphyria should be considered as a differential diagnosis in acute abdomen cases of unknown origin and associated with neurological disorders such as paresis, hydroelectrolytic and psychiatric disorders, especially in patients with triggering factors, with a history of recurring crises and a family history of porphyria.

Keywords: Porphyria; Liver porphyria; Intermittent acute porphyria; Acute abdomen; Differential diagnosis; Case reports

REFERÊNCIAS

1. Siegesmund M, van Tuyll van Serooskerken AM, Poblete-Gutiérrez P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(5):593-605.
2. Dinardo CL, Fonseca GH, Sukanuma LM, Gualandro SFM, Chamone DA. Porfirias: quadro clínico, diagnóstico e tratamento. *Rev Med (São Paulo).* 2010;89(2):106-14.
3. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet.* 2010;375(9718):924-37. Review.
4. Jorge SG. Porfirias hepáticas [Internet]. Hepcentro 2007 [citado 2011 out 1]. Disponível em: <http://www.hepcentro.com.br/porfiria.htm>
5. Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *BMJ.* 2000;320(7250):1647-51.
6. Gásquez Sisteré I, Luján Mavila K, Chordá Ribelles J, Touzón López C. La porfiria aguda intermitente, un problema diagnóstico. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(6):436-9.
7. Asselbergs FW, Kremer Hovinga TK, Bouwsma C, van Ingen J. Acute intermittent porphyria as a cause of respiratory failure: case report. *Am J Crit Care.* 2009;18(2):180, 178-9.
8. Lopes DA, Valle MA, Taguti J, Taguti RCTC, Betônico GN, Medeiros FC. Porfiria aguda intermitente: relato de caso e revisão da literatura. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008;20(4):429-34.
9. Puy H, Deybach JC, Lamoril J, Robreau AM, Da Silva V, Gouya L, et al. Molecular epidemiology and diagnosis of PBG deaminase gene defects in acute intermittent porphyria. *Am J Hum Genet.* 1997;60(6):1373-83.
10. Shah MA, Remoroza R, Aziz K. Acute intermittent porphyria. *Hosp Physician.* 2002;38(2):67-71.
11. Bloomer JR, McGuire BM. Intermittent unexplained abdominal pain: is it porphyria? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(11):1255-8.
12. Herrick AL, McColl KE. Acute intermittent porphyria. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(2):235-49. Review.
13. Pimstone NR, Anderson KE, Freilich BL. Acute porphyrias: emergency room recommendations [Internet]. Houston (TX): American Porphyria Foundation; 2008. [cited 2011 Aug 24]. Available from: http://www.porphyrifoundation.com/themes/apf_one/ERGuidelinesAcutePorphyria.pdf