



RELATO DE CASO

Porfiria intermitente aguda na infância

Acute intermittent porphyria in childhood

Nério D. Azambuja Jr.¹, Fabiano R. Ruoso², Marccus V. Loguércio³

Resumo

Objetivo: As porfirias são doenças metabólicas relacionadas a biossíntese do heme. Resultam do acúmulo excessivo de precursores neurotóxicos do metabolismo do heme. Ao contrário da maioria dos erros inatos do metabolismo, as porfirias manifestam-se após a puberdade, sendo muito rara a ocorrência na infância.

Paciente e Método: Os autores apresentam um caso de porfiria intermitente aguda em uma criança de 8 anos de idade com história familiar prévia, fazendo uma revisão de literatura quanto aos aspectos da etiopatogenia, diagnóstico e tratamento.

Comentários: Os autores enfatizam a importância do diagnóstico nestes pacientes, já que a expressão clínica da doença é potencialmente fatal e requer a exposição aos fatores precipitantes, podendo assim ser prevenida.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(1): 59-62: porfiria aguda intermitente, porfiria, heme, doenças metabólicas.

Introdução

A porfiria intermitente aguda (PIA) é um distúrbio metabólico que pertence a um grupo heterogêneo de doenças denominadas porfirias, que resultam de deficiências enzimáticas da via de biossíntese do heme. A PIA ocupa um lugar de destaque nesse grupo de doenças, pois os pacientes podem desenvolver crises neuroviscerais potencialmente fatais¹⁻⁶. Ocorre por deficiência da enzima porfobilinogênio desaminase. Embora seja de herança autossômica dominante, sua penetrância varia grandemente, de modo que a maioria dos portadores de genes mutantes e deficiência enzimática permanece assintomática no decorrer de suas vidas. Durante as crises, há um acúmulo excessivo de precursores neurotóxicos, como o

Abstract

Objective: Porphyries are metabolic disorders of the haem biosynthetic pathway. They result from excessive accumulation of neurotoxic porphyrin precursors. Unlike the majority of Inherited Metabolic Diseases, the porphyries manifest after puberty, and their occurrence in childhood is very rare.

Patient and Method: The authors report a case of acute intermittent porphyria in an 8-year-old girl, reviewing the literature on etiopathogeny, diagnosis and treatment.

Comments: The authors emphasize to the importance of diagnosis in these patients, since the clinical expression may be life-threatening and requires exposures to precipitating factors, so it may be prevented.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(1): 59-62: acute intermittent porphyria, porphyria, haem, metabolic diseases.

ácido aminolevulínico (ALA) e o porfobilinogênio (PBG), que levam às manifestações de toxicidade¹⁻⁶.

O sintoma mais comum da PIA é a dor abdominal, acompanhada por vômitos e constipação, atribuídos à neuropatia autonômica. Outras manifestações incluem taquicardia e hipertensão arterial sistêmica, disfunção esfinteriana e neuropatia periférica, além do acometimento do sistema nervoso central, com distúrbios cognitivos e convulsões⁷. Febre e leucocitose também podem ocorrer, mesmo na ausência de infecção¹. A ocorrência de urina avermelhada, associada a um sedimento urinário normal deve-se à excreção urinária maciça de ALA e PBG¹⁻⁶.

Ao contrário da grande maioria dos erros inatos do metabolismo, as porfirias manifestam-se usualmente após a puberdade, sendo rara sua ocorrência na infância.

Os autores apresentam um caso de PIA na infância, enfatizando aspectos da etiopatogenia, diagnóstico e tratamento. A literatura a respeito é escassa, sendo até o presente momento, o primeiro caso de PIA na infância relatado na literatura latino-americana.

1. Médico Neurologista do Serviço de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital Universitário São Vicente de Paulo, Passo Fundo-RS.

2. Doutorando da Faculdade de Medicina, Univ. de Passo Fundo - RS.

3. Médico Neuropediatra do Serviço de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital Universitário São Vicente de Paulo, Passo Fundo - RS.

Trabalho realizado no Serviço de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital Universitário São Vicente de Paulo, Passo Fundo - RS.

Relato do Caso

Menina, 08 anos de idade, branca, em período pré-puberal, proveniente de área urbana e com baixas condições sócio-econômicas. Apresentava crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor adequados, com duas internações prévias por infecção respiratória. Admitida no setor de emergência pediátrica com quadro dor abdominal difusa de início agudo, náuseas, vômitos e constipação, associados a disúria, disfunção vesical e urina avermelhada. Apresentava-se, na ocasião, desnutrida, desidratada, com taquicardia e hipertensão arterial sistêmica moderada. Observava-se ainda, contratura abdominal difusa, simulando um quadro de abdômen agudo. Na admissão, não apresentava sinais neurológicos deficitários, porém, no dia seguinte, iniciou com paraparesia de caráter progressivo com predomínio em membros inferiores. O exame neurológico evidenciava paraparesia, hipotonia, hipostesia e arreflexia em membros inferiores. A eletroneuromiografia evidenciou sinais de denervação e leve diminuição da velocidade de condução nervosa, achados estes, compatíveis com polineuropatia periférica simétrica em membros inferiores (axoniopatia distal).

O diagnóstico de PIA foi logo suspeitado, pois havia história familiar prévia. Seu único irmão, de 18 anos, fora avaliado nesse mesmo serviço 2 anos atrás, com diagnóstico de PIA. Este apresentava-se com quadro clínico semelhante, e o diagnóstico fora confirmado por dosagem de PBG urinário em vigência de crise. Durante o acompanhamento, ele cursou com 3 internações por crises agudas, havendo melhora sem seqüelas. Os pais, assintomáticos, foram encaminhados para realização de dosagem de PBG desaminase eritrocitária até o momento não realizada.

A paciente realizou exame qualitativo de urina, de aspecto pouco turvo e coloração vermelha intensa, sem anormalidades no sedimento urinário e aumento de excreção urinária de PBG evidenciado pela impregnação com aldeído de Erich e pela técnica de Watson-Schartz^{1,2,4,6}. Não havia sintomas cutâneos, e a função hepática estava normal. Com base nesses dados, foi firmado o diagnóstico de PIA. O quadro evoluiu favoravelmente após a instituição de nutrição enteral e parenteral rica em carboidratos, havendo melhora clínica e redução completa dos sintomas após 30 dias.

Após 11 meses do primeiro episódio agudo, a paciente foi readmitida com quadro clínico semelhante, evoluindo para um quadro mais severo de polineuropatia periférica, apresentando-se com tetraparesia e insuficiência respiratória, necessitando ventilação mecânica. Após 30 dias de ventilação mecânica, apresentou melhora parcial do quadro, mantendo-se em ventilação espontânea. Uma semana após, entretanto, já apresentava nova crise com ressurgimento de dor abdominal, reaparecimento de urina avermelhada, com agravamento da polineuropatia e insuficiência respiratória. Cursou com hiponatremia, paralisia do VI, IX e X pares cranianos, confusão mental e crises

convulsivas. Evoluiu para o óbito quatro meses após, por complicações respiratórias e sepse.

Discussão

Na PIA, um ataque agudo é potencialmente fatal¹⁻⁷. A apresentação usual é um quadro agudo de dor abdominal em cólica, vômitos, constipação, podendo haver febre e leucocitose. A confusão diagnóstica do quadro abdominal agudo pode resultar em indicação errônea de cirurgia (laparotomia branca)^{8,9}. Os sintomas de neuropatia periférica raramente estão presentes sem quadro prévio de dor abdominal ou alterações mentais e desenvolvem-se de modo agudo ou subagudo, sucedendo às manifestações gerais da PIA^{4,7}. Tipicamente, a seqüência de consultorias – cirurgião, psiquiatra e neurologista – pode ilustrar, retrospectivamente, a evolução habitual do diagnóstico^{1,3}. Outro achado típico é a ocorrência de urina avermelhada devido à excreção urinária maciça de ALA e PBG¹⁻⁶. Esse achado foi claramente evidenciado no caso apresentado, ocorrendo pigmentação da urina a cada episódio de agudização. O envolvimento do sistema central se caracteriza por convulsões e psicose, podendo ser exacerbado pela hiponatremia, que ocorre freqüentemente por secreção inapropriada de ADH¹⁻⁷.

Indivíduos afetados podem permanecer assintomáticos durante toda a vida¹⁻⁶. Essa latência clínica é regra na infância, e as crises agudas antes da puberdade são extremamente raras¹⁰⁻¹⁷, o que torna o caso apresentado peculiar. Alguns podem apresentar apenas sintomas vagos como ansiedade, depressão ou alteração do comportamento^{1,4,7,18}. Tem sido observada alta prevalência de PIA em populações de pacientes psiquiátricos¹⁸.

Os ataques agudos são freqüentemente induzidos por fármacos, álcool, infecções, desnutrição e mudanças hormonais (Tab. 2), especialmente dos hormônios sexuais após a puberdade^{1-6,19,20}. No caso apresentado, fatores como desnutrição, alimentação irregular e susceptibilidade à infecções, provavelmente favoreceram a instalação do quadro agudo e sua recorrência, mesmo em período pré-puberal. No caso do irmão, as recorrências foram freqüentes, associadas principalmente ao abuso de álcool.

Em se tratando de uma doença autossômica dominante seria esperada ocorrência freqüente de casos familiares de PIA, como o apresentado. Entretanto, as descrições de casos esporádicos são mais freqüentes. Essa variabilidade na expressão fenotípica é comum em doenças autossômicas dominantes^{21,22}. Na PIA, a expressão clínica depende ainda da sensibilidade individual aos fatores externos¹⁻⁵. Provavelmente, a penetrância das alterações genéticas seja freqüente porém com baixa ocorrência de PIA sintomática numa mesma família.

Esses casos assintomáticos podem ser avaliados mais adequadamente pela dosagem de PBG desaminase eritro-

citária¹⁻⁶, cujos níveis estão diminuídos. Entretanto, pode haver falsos-negativos, pois, em algumas linhagens de PIA, a atividade da enzima está diminuída apenas em tecidos não hematopoiéticos⁴. A dosagem urinária de PBG e ALA também é recomendada para a avaliação, mas geralmente é normal (0 a 4 mg/dia) na ausência de sintomas¹⁻⁶.

A eliminação dos fatores precipitantes é importante no tratamento dos ataques agudos e principalmente na prevenção de novos ataques^{1-6,19,20}. Os ataques agudos necessitam terapêutica sintomática especial (Tabela 1), buscando uso de fármacos efetivos para o controle das manifestações que não causem exacerbação do quadro (Tabela 2). A terapêutica específica inclui alta ingestão de carboidratos (acima de 500g/dia)^{1,3,14} e administração de hematina¹⁻⁶. Entretanto a eficácia da terapia com hematina para o controle das crises não foi comprovada em estudos controlados²³⁻²⁵, havendo evidências de que é mais eficaz quando administrada precocemente²⁴ e com resposta pobre em casos com polineuropatia avançada²³⁻²⁵.

Tabela 1 - Tratamento do ataque agudo

1. *Eliminação de todos os fatores precipitantes*
2. *Estado nutricional adequado*
3. *Tratamento sintomático:*
 Dor: opióides
 Hipertensão: bloqueadores beta-adenérgicos
 Convulsões: diazepam, clonazepam³³⁻³⁴, correção da hiponatremia
 Psicose: fenotiazinas (Clorpromazina)
 Hiponatremia: restrição hídrica se sinais de SIADH*.
 Polineuropatia: fisioterapia
4. *Tratamento específico:*
 Carboidratos > 500g/dia
 Heme[†] 3mg / kg / dia por 4 dias
 Outros[‡]: Cimetidine, Sn-Protoporfirina

* SIADH: Secreção inapropriada de ADH.

† Heme: preparações - Hematina (EUA), e Heme-arginato (Europa)

‡ Em fase de estudo

As descrições de porfíria em crianças são muito raras, limitadas a poucos casos¹⁰⁻¹⁷. Provavelmente não é a doença, mas o diagnóstico que é tão raro na infância, o que reflete a menor exposição de crianças suscetíveis aos fatores desencadeantes, especialmente os hormonais. A ocorrência de porfíria sintomática em crianças chama a atenção para a necessidade de avaliarmos familiares assintomáticos de pacientes com porfíria. O diagnóstico precoce permite que a remoção dos fatores precipitantes seja uma medida eficaz na prevenção de ataques agudos.

Tabela 2 - Fatores precipitantes nas porfirias agudas

1. <i>Fármacos</i>	
Ácido valpróico	Fenitoína
Acetaminofen*	Glutenidina
Álcool	Griseofulvina
Barbitúricos*	Mefenitoína
Carbamazepina	Mepobromato
Clorpropamida	Metiprilon
Dipirona*	Pirazolonas
Danazol	Progesterona
Estrogênios	Succinimidas
Eticlovinol	Sulfonamidas*
2. <i>Hormônios esteróides endógenos</i>	
3. <i>Ingesta calórica reduzida</i>	
4. <i>Infecções recorrentes</i>	

* Fármacos mais freqüentemente envolvidos^{15,16}

Referências bibliográficas

1. Anderson KE. The porphyrias. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, eds. Hematology. New York: McGraw-Hill 1990. p.722-42.
2. Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y. The porphyrias. In: Scriver CR et al., eds. The Metabolic Basis of Inherited Diseases. 7ª ed. New York: McGraw-Hill 1995. p.1320-89.
3. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute hepatic porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors and associated diseases. *Medicine* 1992; 71:1-13.
4. McGovern MM. Inherited porphyrias. In: Rimoin DL, Conner JM, Pyeritz RE eds. Churchill Livingstone 1997, 250-97
5. Moore MR, McColl KEL, Fitzimons EJ, Goldberg A. The Porphyrias. *Blood Rev* 1990; 4:88-96.
6. Moore MR. Biochemistry of porphyria. *Int J Biochem* 1993; 25:1353-68.
7. Bonkowsky HL, Schady W. Neurologic manifestations of acute porphyria. *Semin Liver Dis* 1992; 2:108-24.
8. Pattison CW, Haynes IG. Acute intermittent porphyria: a nonsurgical cause of abdominal pain. *Practitioner* 1984; 228:420-1.
9. Per Dikis P. The acute non-surgical abdomen. *Surg Ann* 1982; 14:101-51.
10. Badcock NR, Zoanetti GD, O'Reilly DA, Robertson EF. Variant acute intermittent porphyria in a child. *Clin Chem* 1990; 36:812-14.
11. Kansky A. Porphyria cutanea tarda in a 2-years-old girl. *Br J Dermatol* 1974; 61:226-32.
12. Tamayo L, Ruiz Maldonado R, Ridaura C. Porphyria cutanea tarda symptomatic in a child treated with chloroquine. *J Dermatol* 1985; 12:329-40.
13. Rogers M, Kamath KR, Paulos V. Porphyria cutanea tarda in seven-year-old child. *Aust J Dermatol* 1984; 25:107-12.
14. Badcock NR, O'Reilly AD, Zoanetti GD, Robertson EF, Parker CJ. Childhood porphyrias: implications and treatments; *Clin Chem* 1993; 39:1334-40.
15. Jensen JD, Resnick SD. Porphyria in childhood. *Semin Dermatol* 1995; 14:33-9.

16. Poh-Fitzpatrick MB, Hornig PS, Kim HC, Sassa S. Childhood-onset familial porphyria cutanea tarda: effects of therapeutic phlebotomy. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:896-900.
17. Elder GH. Hepatic porphyrias in children. *J Inher Metab Dis* 1997; 20:237-46.
18. Tishler PV, Woodward B, O'Connor J, et al. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. *Am J Psychiatry* 1985; 142:1430-36.
19. Eales L. Porphyria and the dangerous life-threatening drugs. *S Afr Med* 1979; 2:914-17.
20. Moore MR, Disler PB. Drug induction of acute porphyrias. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1983, 2:149-89.
21. Hindmarsh JT. Variable phenotypic expression of genetic abnormalities in the porphyrias. *Clin Chim Acta* 1993; 217:29-38.
22. Llewellyn DH, Smyth SJ, Elder GH. DNA polymorphism of human porphobilinogen deaminase gene in acute intermittent porphyria. *Lancet* 1987; 2:706-8.
23. Herrick AL, McColl KEL, Moore MR, Cook A, Goldberg A. Controlled trial of haem in acute hepatic porphyria. *Lancet* 1989; 1:1295-97.

24. Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med* 1993; 153:2004-8.
25. Muthane UB, Vengamma B, Bharathi KC, Mamatha P. Porphyric neuropathy: prevention of progression using haem-arginate. *J Int Med* 1993; 234:611-13.
26. Suzuki A, Aso K, Ariyoshi C, Ishimaru N. Acute intermittent porphyria and epilepsy: safety of clonazepam. *Epilepsia* 1992; 33:108-11.
27. Bylesjö I, Forsgren L, Lither F, Boman K. Epidemiology and clinical characteristics of seizures in patients with acute intermittent porphyria. *Epilepsia* 1996; 37:230-35.

Endereço para correspondência:

Dr. Fabiano Rossetti Ruoso
Rua Dr. Barros Cassal, 475/603 - Independência,
CEP 90035-030 - Porto Alegre - RS