

## PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: DIFICULDADE DIAGNÓSTICA. TRATAMENTO COM PLASMAFERESE

**Milena Lopes de Miranda** Médica estagiária da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia – Instituto do Cérebro e Serviço de Neurologia do HUPES – UFBA.

**Lorena Cardoso Mangabeira** Enfermeira Especialista em Saúde Mental no contexto multidisciplinar-Faculdade Eficaz/PR. Estudante do curso de extensão em Clínica Neurológica – UFBA.

**Estácio Ferreira Ramos** Médico hematologista - hemoterapeuta do Instituto de Hematologia da Bahia.

**Antonio de Souza Andrade Filho** Professor Titular da Disciplina Neurologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Professor de Neurologia e Chefe do Serviço de Neurologia do HUPES - UFBA. - Presidente da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia - Instituto do Cérebro.

**Autor para correspondência:** andradeneuro2@gmail.com

### RESUMO

**Objetivo:** A porfiria aguda intermitente (PAI) é uma patologia rara, causada por deficiência enzimática da via de biossíntese do heme, caracterizando-se por disfunções neuroviscerais com graves consequências se não diagnosticada precocemente. O objetivo deste estudo é relatar um caso em que se comprova o difícil diagnóstico da PAI, bem como o uso da plasmaférese no tratamento das crises porfíricas. **Descrição do caso:** Paciente do sexo feminino, 42 anos, com quadro de dor abdominal intensa e difusa, e importante comprometimento neurológico, com tetraparesia ascendente evoluindo para tetraplegia, que sugeriram o diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré, hipótese descartada após dosagem do porfobilinogênio urinário com resultado positivo, após um ano e meio do início dos sintomas. O uso prolongado de anticoncepcional e dieta hipocalórica podem ter sido os fatores desencadeantes da crise porfírica. O diagnóstico tardio foi responsável por aumento significativo do agravamento da morbidade da paciente, a qual evoluiu com crises recorrentes, distúrbios cardiorrespiratórios e psiquiátricos. A paciente foi tratada com plasmaférese e aporte glicídico, uma vez que a hematina ou arginato de heme, fármacos de primeira escolha, são indisponíveis no Brasil. **Conclusão:** A Porfiria Intermitente Aguda é uma patologia de manifestações heterogêneas e requer uma alta suspeição para o seu diagnóstico. É necessário realizar o mais precocemente possível, considerando o diagnóstico diferencial de abdome agudo e síndrome de Guillain-Barré, a fim de reduzir as recidivas bem como a cronicidade das manifestações.

**Palavras-chave:** Porfiria Aguda Intermitente; Síndrome de Guillain-Barré; Plasmaférese.

### ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES. TREATMENT WITH PLASMAPHERESIS

#### ABSTRACT

**Purpose:** Acute intermittent porphyria (AIP) is a rare disorder caused by deficiency of the enzyme in the heme biosynthetic pathway, characterized by dysfunction neuroviscerais with serious consequences if not diagnosed early. This study reports a case in which it proves difficult diagnosis of AIP, as well as the use of plasmapheresis in the treatment of porphyritic crises. **Case description:** Female patient, 42 years old, with severe abdominal pain and diffuse, and major neurological impairment, ascending quadriparesis and quadriplegia, which suggested the diagnosis of Guillain-Barre hypothesis discarded after dosing urinary porphobilinogen with a positive result, a year and a half after the onset of symptoms. The prolonged use of oral contraceptives containing low-calorie diet may have triggered the crisis porphyritic. Late diagnosis was responsible for significant increase in the worsening of patient morbidity, which evolved with recurrent seizures, cardiopulmonary and psychiatric disorders. The patient was treated with plasmapheresis and glucose supply, as hematin or heme arginate, drugs

of choice are unavailable in Brazil. **Conclusion:** The Acute Intermittent Porphyria is a condition of heterogeneous manifestations and requires a high suspicion for its diagnosis. It is necessary to carry out as soon as possible, considering the differential diagnosis of acute abdomen and Guillain-Barre, to reduce relapses as well as the chronic manifestations.

**Keywords:** Acute Intermittent Porphyria; Guillain-Barre; Plasmapheresis.

## INTRODUÇÃO

As porfirias constituem um grupo de enfermidades que estão relacionadas à deficiência enzimática específica na biossíntese do heme da cadeia de hemoglobina, podendo ser adquiridas ou genéticas. Atualmente, existem oito tipos de porfirias e são classificadas conforme a origem dos precursores em excesso, em porfirias eritropoiéticas e em porfirias hepáticas assim como, consoante à apresentação dos sintomas, as porfirias podem ser agudas, com predomínio de sintomas neuropsiquiátricos e viscerais ou podem ser cutâneas as quais se manifestam por fotossensibilidade cutânea.<sup>(1,2)</sup> Esta doença ocorre em todas as raças, porém é mais frequente entre os europeus. Incide na população geral em 5/100.000 habitantes, sendo a Porfiria Aguda Intermitente (PAI) a forma mais encontrada, 1-2 casos por 100.000 habitantes na população em geral e 1/500 pacientes psiquiátricos.<sup>(3,4)</sup>

Nas porfirias agudas, a presença de apenas um gene defeituoso, herdado de um dos pais, é capaz de desencadear os sintomas clínicos, apesar de cerca de 70% dos portadores deste gene, no caso da porfiria aguda intermitente (PAI), permanecerem assintomáticos. Tais observações sugerem a influência de outros fatores na deflagração da “crise porfírica”,<sup>(2)</sup> como por exemplos, dieta hipocalórica, alguns fármacos, estresse, cirurgias, etilismo e tabagismo, dentre outros fatores ambientais.

Usualmente, as crises agudas afetam primariamente o sistema nervoso central, causando dor abdominal, neuropatia motora, crises convulsivas e distúrbios comportamentais. Podem ocorrer também, quadros disautonômicos cardiovasculares, alterações hidroeletrólíticas, parada respiratória e distúrbios psiquiátricos culminando em suicídio.<sup>(2,4)</sup> Os achados clínicos, história familiar e a elevação dos precursores das porfirinas, ácido delta-aminolevulínico (ALA) e porfobilinogênio (PBG) na excreção urinária são determinantes para o diagnóstico da PAI.<sup>(1,3,5-7)</sup> O tratamento das crises consiste em internação hospitalar para tratamento dos sintomas, suspensão de medicamentos porfirinogênicos e de possíveis agentes precipitantes, dieta hiperglicídica e infusão de hematina, sendo essa medida a mais importante e mais difícil, devido ao alto custo de importação, pois não é produzida no Brasil.<sup>(1,6,8)</sup>

O objetivo deste trabalho é relatar um caso em que se comprova o difícil diagnóstico da PAI, bem como a resposta ao uso da plasmáfereze no tratamento das crises porfíricas.

## **RELATO DO CASO**

SMLC, 42 anos de idade, feminina, professora. Em abril de 2011 deu entrada no Pronto-Socorro na cidade de Salvador com queixa de mialgia intensa, náuseas e tosse pouco produtiva. Paciente foi avaliada com exames laboratoriais gerais e tratada com sintomáticos. Realizou eletroneuromiografia (ENMG) ambulatorialmente sem alterações. Após seis meses, apresentou novo episódio de dor abdominal, associado a parestesia e algia em membros inferiores, com piora progressiva e evolução ascendente. Realizou novamente ENMG sendo identificada polirradiculoneuropatia sensitivo-motora desmielinizante e axonal e avaliação líquórica sem alterações.

Em novembro de 2011, paciente apresentou exacerbação do quadro clínico com surto de dor e paraparesia ascendente e simétrica associada à hiporreflexia, sugerindo o diagnóstico de Síndrome de Guillain-Barré. Iniciou-se tratamento com Imunoglobulina humana obtendo melhora da paresia. Neste período, ainda sem diagnóstico definido, a paciente iniciou episódio depressivo sendo medicada com mirtazapina.

Em janeiro de 2012 apresentou outro episódio doloroso associado à parestesias em membros inferiores, tetraparesia e comprometimento de função respiratória com necessidade de suporte ventilatório. Os exames laboratoriais e a tomografia de tórax realizados não identificaram etiologia da crise.

Em setembro de 2012, paciente apresentou quadro de dor abdominal difusa, de forte intensidade associada a náuseas que apresentou melhora com sintomáticos domiciliares, no entanto o quadro depressivo se agravou. Dois meses depois, ocorreu novo quadro de dor abdominal e paraparesia, com melhora parcial após realização de plasmáfereze. No período foi dosado o porfobilinogênio urinário com resultado positivo. Mesmo após conclusão diagnóstica, orientação dietética e retirada de medicação porfobilinogênica (anticoncepcional oral), em fevereiro de 2013, a paciente voltou ao internamento, dessa vez em unidade coronariana, com picos hipertensivos e taquicardia.

Já em abril de 2013, a paciente apresentou nova crise de dor abdominal intensa, tosse e náuseas sendo necessária internação hospitalar com realização de exames, os quais não

identificaram fatores etiológicos. Após um mês, apresentou novo episódio de tetraparesia simétrica, sendo tratada novamente com plasmaférese, obtendo um resultado satisfatório do quadro neurológico.

A paciente negou história familiar da patologia. Relatou que desde a infância apresentava crises álgicas abdominais intermitentes.

Apesar da orientação nutricional específica para porfiria, a paciente mantém dieta hipocalórica bem como uso por mais de uma década de anticoncepcional oral.

## DISCUSSÃO

A porfiria aguda intermitente (PAI) é uma doença genética rara, autossômica dominante da biossíntese do heme causada por defeitos moleculares no gene da porfobilinogênio-deaminase.<sup>(1,2,6,8)</sup> Dentre os oito tipos de porfiria, a PAI é a mais comum. A doença pode ficar latente em quase 80% dos portadores do gene mutante, raramente se manifesta antes da puberdade, acometendo mais frequentemente as mulheres acima de 30 anos, com história de crises recorrentes.<sup>(1,9)</sup> As manifestações, geralmente, têm curta duração, mas os sintomas agudos podem ser severos e com mortalidade de 14%.<sup>(1,6)</sup> O quadro clínico caracteriza-se por dor abdominal sem causa aparente associada à tetraparesia, e a sinais e sintomas neuropsiquiátricos e hidroeletrólíticos.<sup>(1,3,10,11)</sup> A dor abdominal é o sintoma mais importante e o mais precoce. Apresenta-se como uma dor intensa, com localização difusa, e está presente em 90% dos casos, podendo ser acompanhada de náuseas, vômitos, retenção urinária, constipação, hipertensão arterial, arritmias bem como alterações eletrolíticas, destacando-se a hiponatremia.<sup>(1,3,6,9)</sup> Outros sintomas como a neuropatia periférica, fundamentalmente motora, incluem fraqueza muscular e alterações da sensibilidade em membros superiores e inferiores, podendo evoluir para tetraplegia, paralisia bulbar, crises convulsivas, falência respiratória e morte; muitas vezes, a polineuropatia da porfiria aguda é confundida com a síndrome de Guillain-Barré, o que torna necessário o diagnóstico diferencial.<sup>(4,6,9,10)</sup> Os distúrbios psiquiátricos incluem ansiedade, depressão, fobias, psicose, alucinações, insônia, confusão mental.<sup>(1-3,6)</sup> As porfirias agudas podem estar associadas ao risco de carcinoma hepatocelular.<sup>(3,4)</sup>

No caso em questão, a paciente apresentou sinais e sintomas clássicos da PAI: dor abdominal de forte intensidade, tetraparesia, taquicardia, hipertensão arterial, insuficiência respiratória e depressão.

Os fatores desencadeantes das crises são diversos, tais como fármacos, infecções, cirurgias, estresse, dietas hipocalóricas, álcool, tabaco e hormônios esteroides endógenos ou exógenos. Por fim, deve-se atentar para fatores endócrinos nas mulheres, uma vez que a fase lútea do ciclo menstrual é grande deflagrador de crises.<sup>(1,6,8)</sup> No caso relatado, provavelmente a dieta hipocalórica e o uso prolongado de anticoncepcional oral a base de progestágeno isolado<sup>(2)</sup> – desogestrel - contribuíram para a precipitação das crises.

A porfiria é uma patologia desconhecida da maioria dos médicos. Sua apresentação com dor abdominal difusa e de forte intensidade impõe diagnóstico diferencial com causas de abdome agudo e quando se apresenta com tetraparesia e tetraplegia ascendente simétrica torna-se necessário a diferenciação com a Síndrome de Guillain-Barré, o que caracteriza a dificuldade diagnóstica. Entretanto, o diagnóstico pode ser feito através da dosagem urinária, durante as crises, de ALA e de PBG, da análise da atividade enzimática PBG deaminase nas hemácias que confirma a PAI em 95% dos casos e, finalmente, com o padrão ouro, a pesquisa do gene mutante no DNA, com capacidade de detecção superior a 98%.<sup>(1,9,12)</sup>

A demora do diagnóstico definitivo associada à imprecisão do tratamento bem como a melhora total dos sintomas gera frequentemente angústia e depressão,<sup>(4)</sup> como se verificou na paciente relatada.

O tratamento da PAI consta em hematina ou arginato de heme, pouco disponíveis no Brasil devido ao alto custo. Optou-se, no caso relatado, pela plasmáfereze, dieta hipercalórica, controle sintomático e fisioterapia motora, com resultado satisfatório. A paciente apresentou após o tratamento regressão total do quadro neurológico no período de acompanhamento de 14 (quatorze) meses após o uso da plasmáfereze, a qual mostrou-se eficaz no caso em apreço.

Portanto, deve-se atentar para investigação diagnóstica detalhada para os novos casos bem como tentar utilizar o tratamento com a plasmáfereze, acima descrito.

## CONCLUSÃO

A Porfiria Intermitente Aguda é uma patologia de manifestações heterogêneas e requer uma alta suspeição para o seu diagnóstico. É necessário realizar o mais precocemente possível

o seu diagnóstico, diferenciando-o das principais etiologias de abdome agudo bem como da Síndrome de Guillain-Barré, a fim de reduzir as recidivas bem como a cronicidade das manifestações.

Uma opção ao tratamento é o uso da plasmaférese, a qual se mostrou eficaz no caso em apreço.

## REFERÊNCIAS

1. DINARDO CL, et al. Porfirias: quadro clínico, diagnóstico e tratamento. Rev Med (São Paulo). 2010;89(2):106-14.
2. Associação Brasileira de Porfíria – ABRAPO. Curitiba: 2008 abr 10. Disponível em: <<http://www.porfiria.org.br/porfirias.htm>> Acesso em: 27 jun 2013.
3. LOMBANA AMG, GÓMEZ LMR. Porfíria Intermitente Aguda: Presentación de um caso clínico y revisión del tema. Med. U.P.B; 1999;18(2):119-124.
4. SANTOS ABO, GOZZANI JL, GROKE DF. Dor Neuropática em Paciente com Porfíria. Relato de Caso. Rev Bras Anesthesiol. 2010;60(6):634-638.
5. PRAUCHNER CA, EMANUELLI T. Porfirias Agudas: Aspectos Laboratoriais. Rev Bras Cienc Farm; 2002;38(3):249-257.
6. LOPES DA, VALLE MA, TAGUTI J, TAGUTI RCTC, BETÔNICO GN, MEDEIROS FC. Porfíria aguda intermitente: relato de caso e revisão da literatura. Rev Bras Ter Intensiva. 2008; 20(4):429-434.
7. Pimstone NR, Anderson KE, Frilich BL. Acute porphyrias: amergency room recommendations. Houston (TX): American Porphyria Foudation; 2008. Disponível em: <[http://www.porphyrifoundation.com/themes/apf\\_one/ERGuidelinesAcutePorphyria.pdf](http://www.porphyrifoundation.com/themes/apf_one/ERGuidelinesAcutePorphyria.pdf)> Acesso em: 09 jul. 2013.
8. Mafort TT, Tavares MEFM, Pamplona MS, Mendes MC, Ramos RC. Hemodiálise como terapia alternativa na crise de porfíria intermitente aguda. Relato de caso. Rev Bras Clin Med, 2010;8:80-82.
9. Ferreira FRL, Silva CAA, Costa SX. Porfíria aguda intermitente, um importante e raro diagnóstico diferencial de abdômen agudo: Relato de caso e revisão da literatura. Rev Bras Ter Intensiva. 2011;23(4):510-514.
10. Albers JW, Fink JK. Porphyric neuropathy. Muscle Nerve 2004;30:410-22. PMID 15372536.

11. Pischik E. Neurological manifestations of acute intermittent porphyria. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2009;55(1):72-83.

12. Jorge SG. Porfirias hepáticas. Hepcentro; 2007. Disponível em: <<http://www.hepcentro.com.br/porfiria.htm>> Acesso em: 21 jul. 2013.

13. Betbesé, A J. Diagnóstico tardío de un caso de porfiria aguda intermitente en una unidad de cuidados intensivos. Medicina intensiva. 2010.