

# Porfiria aguda intermitente com complicações decorrentes do diagnóstico tardio em paciente pediátrico

*Acute intermittent porphyria with complications arising from late diagnosis in a pediatric patient*

Gabriel Veloso Cunha<sup>1\*</sup>, Suziane Soares Gonçalves<sup>1</sup>, Luana Cicília Sousa da Silva<sup>2</sup>, Tânia Maria de Souza Fontes<sup>2</sup>, Luciano Máximo da Silva<sup>3</sup>

## RESUMO

A porfiria é uma doença rara, decorrente da deficiência enzimática associada à biossíntese do grupamento heme. O objetivo deste relato é descrever um caso de crise porfirêmica aguda intermitente em um paciente de 15 anos, que evoluiu rapidamente com tetraplegia e insuficiência renal crônica terminal, além de distúrbios neuropsiquiátricos. Representa uma entidade de difícil diagnóstico devido à inespecificidade dos achados clínicos. À admissão a creatinina era de 6,44 mg/dL e a uréia de 103 mg/dL. Déficit neurológico importante e insuficiência renal crônica são complicações raras, decorrentes do diagnóstico e tratamento tardio. É fundamental que o tratamento seja iniciado imediatamente após o diagnóstico, devido não somente à morbidade a curto-médio prazo, mas também aos possíveis efeitos deletérios permanentes.

**Palavras-chave:** Porfiria Aguda Intermitente. Insuficiência Renal. Hemodiálise.

## ABSTRACT

Porphyria is a rare disease, consequence of enzymatic deficiencies associated with heme group biosynthesis. The aim of this report is to describe a case of acute intermittent porphyria crisis in a 15-year-old patient who progressed rapidly with tetraplegia and chronic terminal renal failure, as well as severe neuropsychiatric disorders. It represents an entity of difficult diagnosis due to the lack of specificity of the clinical findings. At admission, creatinine was 6.44 mg / dL and urea was 103 mg / dL. Significant neurological deficit and chronic renal failure are rare complications, arising from late diagnosis and treatment. A greater degree of clinical suspicion is fundamental that treatment be started immediately after diagnosis, due not only to short-term morbidity but also to possible deleterious permanent effects.

**Key Words:** Porphyria, Acute Intermittent. Renal Insufficiency. Hemodialysis.

1. Graduando em Medicina pela Universidade Católica de Brasília, Brasília-DF, Brasil.
2. Nefrologista da Secretaria de Saúde do Distrito Federal SES-DF, Brasília-DF, Brasil
3. Nefrologista Pediátrico no Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília-DF, Brasil.

CORRESPONDÊNCIA:  
Gabriel Veloso Cunha  
Universidade Católica de Brasília - Campus I  
QS 07 – Lote 01 – EPCT – Águas Claras  
CEP: 71966-700 - Brasília – DF

Recebido em 13/07/2017  
Aprovado em 26/06/2018

## INTRODUÇÃO

O termo “porfiria” diz respeito a uma família de desordens enzimáticas na via de biossíntese do grupamento heme. Cada tipo de porfiria é causado por uma deficiência em um passo enzimático específico, que culmina no acúmulo de precursores metabólicos do grupo heme, o qual é necessário para a síntese de moléculas com importantes funções em reações de oxidação-redução e transporte de oxigênio, tais como hemoglobina, mioglobina, citocromos mitocondriais, catalases, peroxidases e determinadas prostaglandinas.<sup>1</sup>

A forma mais comum de porfiria aguda, na maioria dos países, é a porfiria aguda intermitente, uma desordem metabólica autossômica dominante causada pela redução dos níveis da enzima porfobilinogênio desaminase, sendo sua ocorrência estimada na literatura em aproximadamente um em cada 75.000 indivíduos.<sup>2</sup>

Geralmente se manifesta na adolescência com combinação de dor abdominal, sintomas neuropsiquiátricos e disfunção autonômica, quadro relacionado com o acúmulo de precursores da porfirina liberados pelo fígado na circulação sistêmica.<sup>3</sup> Os exatos mecanismos que induzem as crises ainda não são plenamente compreendidos, mas várias hipóteses têm sido propostas, especialmente de que o ácido delta-aminolevulínico e porfobilinogênio produzidos em excesso pelo fígado teriam caráter neurotóxico, e que os componentes autônomos e periféricos do sistema nervoso, por não possuírem barreiras de proteção eficientes como o sistema nervoso central, seriam os mais afetados.<sup>4</sup>

O diagnóstico geralmente é tardio devido à inespecificidade das manifestações clínicas típicas da doença.<sup>3</sup> Quando ocorre a suspeita, o diagnóstico é confirmado por meio da dosagem urinária de metabólitos como o ácido delta-aminolevulínico (ALA) e o porfobilinogênio (PBG). O rastreamento da mutação no paciente para diagnóstico definitivo e em membros da família é indicado e realizado através da pesquisa do gene mutante.<sup>5</sup>

O diagnóstico precoce é fundamental para que o tratamento seja iniciado o mais breve possível, a fim de prevenir complicações a longo prazo.<sup>6,7</sup> Atualmente o prognóstico é favorável, en-

tretanto a equipe médica deve estar atenta para complicações a longo prazo como hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal crônica e carcinoma hepatocelular.<sup>8</sup>

A doença renal crônica, embora rara, é uma possível complicação a longo prazo da porfiria aguda intermitente sintomática, levando a danos vasculares e eventualmente necessidade de diálise.<sup>9</sup> O padrão histopatológico pode incluir níveis variados de nefroesclerose, atrofia tubular moderada e fibrose intersticial. É discutido também que o próprio estado porfirêmico pode induzir a lesões renais pelo vasoespasmos durante as crises em pacientes sintomáticos, de forma que a intervenção farmacológica com vasodilatadores deve ser considerada para inclusão no tratamento de ataques agudos.<sup>10</sup> Nefrotoxicidade por intermediários da porfiria e efeitos a longo prazo da hipertensão crônica associada à doença também são propostos como possíveis mecanismos que contribuem para a gênese da insuficiência renal.<sup>6</sup>

No presente caso clínico é discutido um caso de porfiria aguda intermitente em um paciente pediátrico que, devido à dificuldade diagnóstica associada à inespecificidade dos sintomas, foi diagnosticado somente quando déficits permanentes haviam se instaurado.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 15 anos, procedente do estado da Bahia, previamente hígido, procurou atendimento médico com quadro de odinofagia associada a febre aferida de 38°C, sendo medicado com antiinflamatório e analgésico. Retorna ao pronto socorro oito dias após com quadro de epigastralgia, cefaléia intensa associada a náuseas, vômitos, tosse seca e oligúria. Exames laboratoriais admissionais evidenciavam retenção importante de escórias nitrogenadas (creatinina de 6,44 mg/dL, uréia de 103 mg/dL, e proteinúria de 2888 mg/24 h. CICr 3,3ml/min). Apresentava também ultrassonografia de vias urinárias já com alteração da relação cortico-medular e rins de tamanhos reduzidos. A saber, rim direito com volume de 63 cm<sup>3</sup>, sistema pielocalicial normal e presença de cistos, e rim esquerdo com volume de 88.8 cm<sup>3</sup>. Não apresentava sinais de dilatação do sistema pielocalicial.

Internado já em indicação de hemodiálise, apresentando-se com hipertensão de 170 x 90 mmHg, oligoanúria persistente. Foi iniciado tratamento com losartana, furosemida e terapia hemodialítica. Após dois dias da internação, cursou com paresia braquiocrural, de predomínio braquial, com arreflexia de membros inferiores, sem sinais de irritação meníngea, alucinações visuais ou auditivas. Foi aventada a hipótese de Síndrome de Guillain-Barré, com líquido inicial sem dissociação proteíno-citológica, porém, devido a gravidade do quadro e possibilidade de coleta precoce, optado por tratamento com imunoglobulina por cinco dias, sem melhora do quadro.

O paciente foi transferido para Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTI-Ped) e evoluiu com insuficiência respiratória aguda com necessidade de intubação orotraqueal (IOT). Evoluiu com choque séptico e um episódio de parada cardiorrespiratória revertida. Permaneceu com IOT prolongada, com dificuldade ao desmame da ventilação mecânica mesmo após realização de traqueostomia.

Inicialmente, aventada hipótese de glomerulopatia rapidamente progressiva com suspeita de glomerulopatia infecciosa, já que possuía antecedente de amigdalites de repetição. Porém, este quadro não se confirmou já que possuía complementos normais (C3/C4). Devido ao quadro de síndrome nefrótica (proteinúria 2880 mg/24h, albuminemia de 2,7 g/dl, com hematúria, hipertensão e edema), procedeu-se a propeidética para glomerulopatias, com provas de atividade reumatológicas negativas (fator reumatoide, fator anti-nuclear Hep2, anti-DNA, ENAs, p-ANCA, c-ANCA) e sorologias virais também negativas. Fora realizado nova ultrassonografia renal evidenciando nefropatia crônica e devido aos sinais de cronicidade com tamanho renal bastante diminuídos além de sepses recorrentes, contraindicou-se a realização da biópsia renal. Foi realizada também cintilografia que confirmou função severamente reduzida de rim esquerdo, sem sinais de obstrução, e sem evidências de funcionamento de rim direito.

A eletroneuromiografia demonstrou poli-neuropatia axonal grave, entretanto, persistia com paralisia flácida ascendente e sensibilidade dolorosa diminuída nos membros superiores e

inferiores, além de apresentar alteração de comportamento, ideação suicida e crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas.

A hipótese de porfiria aguda intermitente foi aventada e confirmada com as dosagens de porfobilinogênio e ácido aminolevulínico urinários, que juntamente com os dados clínicos confirmaram o diagnóstico de porfiria aguda intermitente. Adicionalmente, o exame genético molecular confirmou que o paciente era portador de mutação sugestiva. Na família apenas o pai apresentava a mutação, a mãe e o irmão não apresentaram tal alteração.

Foi realizado tratamento com hematina, obtendo importante melhora da neuropatia periférica. Após dois anos de hemodiálise foi realizado transplante duplo (renal e hepático), com cura do quadro de porfiria e cessando a necessidade de diálise (últimas dosagens disponíveis de creatinina de 0,6 mg/dL e ureia de 10,0 mg/dL).

## DISCUSSÃO

A porfiria aguda intermitente compõe um grupo de doenças genéticas e adquiridas. Sua incidência global gira em torno de um a dois casos a cada 100.000 pessoas. A PAI é a principal porfiria que causa sintomas agudos e as crises acontecem mais comumente após a puberdade, sendo são mais comuns em homens do que em mulheres.<sup>6</sup>

As crises são desencadeadas por fatores como medicamentos porfirinogênicos (barbitúricos, anticonvulsivantes, antibióticos, antifúngicos, sedativos, bloqueadores do canal de cálcio etc.), ingestão abusiva de álcool, tabagismo, dieta hipocalórica, infecção, desencadeantes de estresse como cirurgias e distúrbios psicológicos, fatores esses que aumentam a demanda de síntese hepática. A deficiência da enzima não é suficiente para causar crises, sendo necessário um fator predisponente. Em torno de 80% dos casos de são assintomáticos, denominados como latentes.

A queixa principal mais referida é a dor abdominal intensa. Náuseas, vômitos e constipação são queixas comuns. Taquicardia, hipertensão, sinais de atividade simpática aumentada são frequentemente associados a dor abdominal.<sup>2</sup> Durante a manifestação aguda, desidratação e

desequilíbrio hidroeletrólítico são frequentes. Em torno de 20 a 30% dos pacientes apresentam fraqueza muscular, distúrbios mentais como ansiedade, depressão, desorientação e alucinações, além de neuropatia motora dos nervos cranianos levando a dislalia, disfagia, diplopia e paralisia.<sup>2</sup>

A terapia com hematina ou arginato de heme deve ser realizada o mais precoce possível. Este medicamento inibe a ação da primeira enzima da via de síntese do heme, bloqueando a produção e acúmulo das porfirinas. Produzido na Europa e nos Estados Unidos, em 2014 a ANVISA autorizou a inclusão da hematina na lista de medicamentos liberados para importação para uso exclusivo em pacientes, não destinado ao comércio, trazendo grande avanço na qualidade de vida desses pacientes.<sup>10</sup>

Em pacientes que usam frequentemente a hematina, recomenda-se a dosagem periódica de ferritina no sangue, pois esta medicação possui grande concentração de ferro, podendo levar a hemocromatose secundária.<sup>2</sup>

O transplante hepático propicia um metabolismo adequado, e por isso há possibilidade de cura da doença. Reduz com sucesso a excreção urinária de ALA e PBG, sintomas neurológicos e melhora a qualidade de vida dos pacientes. O transplante é indicado para pacientes com a forma mais grave de PAI, mantendo sempre a relação risco-benefício.<sup>2</sup>

Foi indicado e realizado transplante duplo (renal e hepático), sem recidiva da porfiria após o procedimento. O transplante não é comumente indicado nesses quadros, devido à infrequência da insuficiência renal crônica secundária à porfiria aguda intermitente. Foi realizada hemodiálise pré-transplante por dois anos, sem demanda de diálise pós-transplante devido ao bom funcionamento do enxerto.

## CONCLUSÃO

O presente caso ilustra a ocorrência de porfiria aguda intermitente com várias complicações, incluindo manifestações neuropsiquiátricas e com doença renal crônica terminal. O desfecho com transplante duplo fígado-rim propiciou evolução satisfatória após 2 anos de seguimento.

A porfiria aguda intermitente deve estar presente como diagnóstico diferencial em distúrbios neurológicos, gastrointestinais e psiquiátricos com etiologia indefinida. Ressalta-se a imprescindibilidade do diagnóstico precoce da doença a fim de evitar complicações tardias como as descritas neste caso.

## REFERÊNCIAS

1. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017;377:862-72.
2. Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, Deybach JC, Gouya L, Puy H. Porphyrias: A 2015 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39:412-25.
3. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-14.
4. Szlendak U, Bykowska K, Lipniacka A. Clinical, Biochemical and Molecular Characteristics of the Main Types of Porphyria. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-8.
5. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol*. 2017;176:527-38.
6. Pallet N, Mami I, Schmitt C, Karim Z, François A, Rabant M, et al. High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. *Kidney Int*. 2015;88:386-95.
7. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Les porphyries héréditaires : anomalies du métabolisme de l'hème. *Bull Acad Natl Med*. 2014; 198: 1069-93.
8. Fontanellas A, Ávila MA, Berraondo P. Emerging therapies for acute intermittent porphyria. *Expert Rev Mol Med*. 2016;18:e17.
9. Besur S, Schmeltzer P, Bonkovsky HL. Acute Porphyrias. *J Emerg Med*. 2015;49:305-12.
10. Marsden JT<sup>1</sup>, Chowdhury P, Wang J, Deacon A, Dutt N, Peters TJ, Macdougall IC. Acute intermittent porphyria and chronic renal failure. *Clin Nephrol*.