

Dor abdominal aguda como apresentação de porfirias

Acute abdominal pain: think porphyria

Filipa Ferreira¹, Laura Vilarinho^{1,2}

laura.vilarinho@insa.min-saude.pt

(1) Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética; (2) Unidade de Investigação e Desenvolvimento, Departamento de Genética Humana, INSA

_Resumo

As porfirias são um grupo de oito doenças metabólicas raras, em resultado de uma deficiência enzimática em cada uma das oito enzimas envolvidas na biossíntese do grupo heme. São doenças maioritariamente hereditárias, mas podem também ser adquiridas aquando da exposição a certos fatores ambientais e/ou patológicos. Estes fatores externos, denominados de porfirinogénicos também têm um papel preponderante no diagnóstico das porfirias, uma vez que mimetizam os sintomas clínicos de um ataque agudo de porfiria, contribuindo para subestimar esta doença, levando a um atraso no diagnóstico e diminuído o sucesso do prognóstico. Os ataques agudos de porfiria, nomeadamente na porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, coproporfiria hereditária, e deficiência da desidratase do ácido delta-aminolevulínico, apesar de serem doenças multissistémicas, têm em comum como apresentação clínica, a dor abdominal aguda. A pesquisa de porfobilinogénio (PBG) na urina, através da realização do teste de Hoesch, é uma forma rápida e fácil de excluir a suspeita clínica de porfiria. Pretendemos com este trabalho, alertar para a necessidade de um diagnóstico laboratorial atempado, que pela sua simplicidade poderá descartar ou confirmar se a dor abdominal aguda, tão frequente nas urgências hospitalares, será ou não uma manifestação clínica de um ataque agudo de porfiria. Este estudo contribuirá não só para aumentar o nosso conhecimento acerca destas doenças, como também permitirá uma melhor compreensão dos mecanismos de patogenicidade das porfirias, o qual ainda permanece pouco conhecido.

_Abstract

Hereditary porphyria is a group of eight metabolic disorders resulting from a variable catalytic defect of eight enzymes involved in the heme biosynthesis pathway. They are rare and mostly inherited diseases, but in some circumstances, the metabolic disturbance may be acquired. Many different environmental factors or pathological conditions often play a key role in triggering the clinical exacerbation (acute porphyric attack) of these diseases that may often mimic many other more common acute medical and neuropsychiatric conditions and whose delayed diagnosis and treatment may be fatal. Acute attacks of porphyria, namely acute intermittent porphyria, variegate porphyria, hereditary coproporphyrinuria and the porphyria associated with deficiency of the enzyme δ -aminolaevulinic acid (ALA) dehydratase, although multisystem diseases with a variety of clinical features, have in common the abdominal pain. In order to obtain an accurate diagnosis of acute porphyria, the knowledge and the use of appropriate diagnostic tools are mandatory. Urine quick test for porphobilinogen (PBG) – Hoesch test, is a quick and easy way to test for porphyria. The aim of this paper is to alert for the necessity of screening for the acute attacks of porphyria, in presence of an unexplained severe abdominal pain, providing some recommendations for the diagnostic steps of acute porphyries. Finally, the more we know about these diseases the more we can contribute to the understanding of porphyric neuropathy pathogenesis.

_Introdução

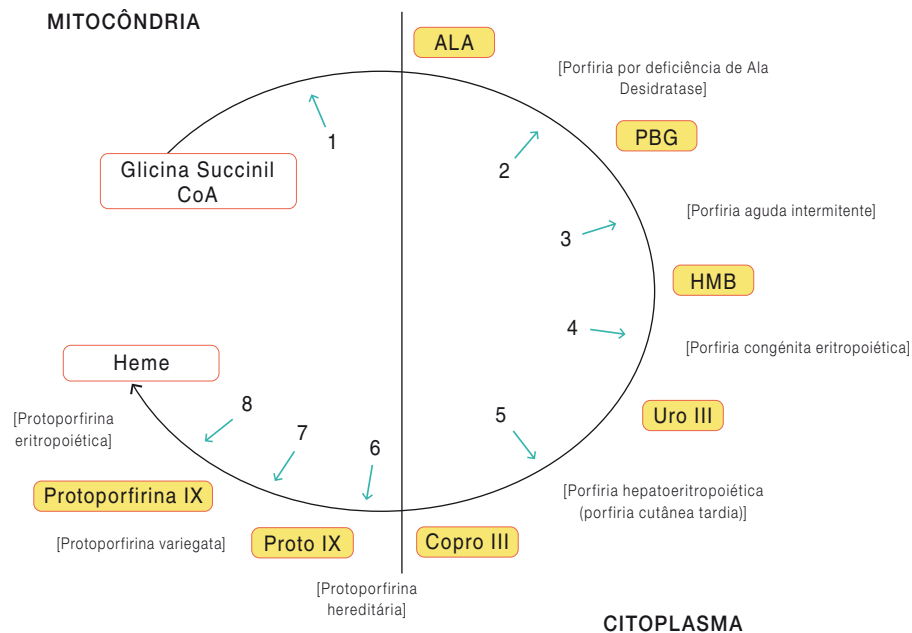
As porfirias hereditárias constituem um grupo de oito doenças metabólicas, caracterizadas por sintomas neuroviscerais agudos, lesões cutâneas ou ambos. Cada porfiria é o resultado de uma alteração numa das oito enzimas envolvidas na biossíntese do grupo heme (figura 1), resultando na acumulação e excreção de ácido 5-delta aminolevulínico (ALA), de porfobilinogénio (PBG) e de porfirinas, precursores específicos do grupo heme.

As porfirias agudas têm como apresentação clínica, ataques agudos, consistindo regra geral, em fortes dores abdominais, náuseas, vômitos, obstipação, alguma confusão mental e convulsões, podendo, se não diagnosticadas atempadamente, limitar a sobrevivência do indivíduo afetado. As porfirias cutâneas apresentam-se clinicamente com um quadro doloroso de fotossensibilidade ou fragilidade cutânea. As porfirias geralmente manifestam-se na infância apresentando fotossensibilidade cutânea grave, hemólise crónica ou sintomas neurológicos crónicos com ou sem fotossensibilidade associada.

Para além da causa primária de predisposição genética de certos doentes (mutações nos genes que codificam as respetivas proteínas da biossíntese do grupo heme, causando perda catalítica), existem também fatores externos, porfirinogénicos, capazes de induzir crises agudas de porfiria. Deve-se ter em consideração que envenenamentos por chumbo ou solventes orgânicos podem originar um quadro clínico muito semelhante a uma porfiria hepática aguda.

De penetrância incompleta, as porfirias têm uma prevalência sintomática de 1 a 2/100 000 (1). A porfiria aguda intermitente (PAI), sendo a mais comum, tem uma prevalência na Europa de 1/75 000, excluído a Suécia (com uma prevalência de 1/1000),

Figura 1: Via metabólica da biossíntese do grupo heme.



Os números representam as diferentes enzimas envolvidas no processo.

[Entre parêntesis] - tipo de porfíria associada com a deficiência de cada uma das oito enzimas.

ALA= ácido δ -aminolevulínico; PBG, porfobilinogénio; HMB, Hidroximetilbiliano; URO III, Uroporfirinogénio III; Copro III, Coproporfirinogénio III; Proto IX, Protoporfirinogénio IX; 1, ALA sintetase; 2, ALA Desidratase; 3, PBG Desaminase; 4, Uroporfirinogénio Sintetase; 5, Uroporfirinogénio Descarboxilase; 6, Coproporfirinogénio Oxidase; 7, Protoporfirinogénio Oxidase; 8, Ferroquelatase.

Adaptado de Puy *et al.*, 2010 (2)

devido ao efeito fundador. A porfíria variegata tem metade da prevalência da PAI, na maioria dos países europeus, sendo no entanto mais frequente na África do Sul, também devido ao efeito fundador. Apesar de a PAI ser uma doença multissistémica, com uma grande variedade de sintomas clínicos, a dor abdominal aguda é a apresentação mais frequente (2). Em Portugal, desconhece-se a sua prevalência. De sintomatologia difusa e não específica, provavelmente esta doença está subestimada. As outras porfírias, a porfíria variegata, porfíria hereditária e a porfíria associada a uma deficiência da enzima desidratase do ácido δ -aminolevulínico, são ainda menos frequentes e menos graves que a PAI, no entanto, todas têm em comum as crises agudas neuroviscerais (tabela 1).

A primeira descrição oficial de um caso de porfíria aguda como uma síndrome foi feita pelo Dr. B.J. Stokvis no ano de 1889. Em 1937, o médico sueco Jan Gösta Waldenström publicou os seus trabalhos sobre a porfíria aguda intermitente de modo

tão completo que a doença tornou-se conhecida até há pouco tempo como "porfíria sueca" ou "porfíria de Waldenström".

Classificação das porfírias

As porfírias são classificadas de acordo com o local onde ocorre a acumulação dos precursores do grupo heme. Assim, se a acumulação destes precursores ocorrer no fígado são denominadas de porfírias hepáticas (agudas), por outro lado, quando estes, se acumulam na medula óssea, são denominadas de porfírias eritropoiéticas (não agudas) (tabela 1).

As porfírias hepáticas são o subgrupo mais comum das porfírias e caracterizam-se pela ocorrência de ataques neuroviscerais (3,4) agudos que se manifestam maioritariamente por uma dor abdominal intensa (em 85-95% casos), sintomas neurológicos (fraqueza muscular, perda sensorial, convulsões) e sintomas psicológicos (alterações de comportamento, irritabilidade, ansiedade, alucinações auditivas ou visuais e confusão mental).

Tabela 1: ↓ Classificação das porfirias de acordo com a apresentação clínica e órgão afetado.

Tipo de Porfirias	Aguda	Hepática	Cutânea	Eritropoiética
Porfiria por deficiência da ALA desidratase	✓	✓		
Porfiria Aguda Intermitente (PAI)	✓	✓		
Coproporfiria Hereditária (CPH)	✓	✓	✓	
Porfiria Variegata (PV)	✓	✓	✓	
Porfiria Cutânea Tardia (PCT) (Hereditária ou Adquirida)		✓	✓	
Porfiria Congénita Eritropoiética (PCE)			✓	✓
Protoporfiria Eritropoiética (PPE)			✓	✓

Os ataques são, na maioria das vezes, desencadeados por fatores exógenos (ex: uma intervenção cirúrgica, certos fármacos porfirinogénicos, consumo excessivo de álcool, infeções agudas, e condições de *stress*), e/ou fatores endógenos (ex: hormonais), podendo ou não, ser acompanhados de manifestações cutâneas. Estes ataques agudos, apesar de pouco frequentes, devido à baixa penetrância são no entanto difíceis de diagnosticar devido à inespecificidade da sintomatologia/clínica. Ocorrem em todas as formas de porfiria aguda e apesar das lesões cutâneas nunca se manifestarem nas porfirias agudas intermitentes, são as únicas manifestações clínicas em alguns doentes com porfiria variegata (em 60%), e raramente (5%) nos doentes com coproporfiria hereditária (3). A PAI é uma doença autossómica dominante, que se caracteriza por uma deficiência na enzima hidroximetilbilano sintetase (HMB), também denominada de Porfobilinogénio desaminase (PBGD, figura 1). Cerca de 10 a 20% dos portadores do gene mutado (*HMBS*) apresentam sintomas, mas a grande maioria poderão ser assintomáticos, durante toda a sua vida, caso não sejam expostos a fatores desencadeantes (porfirinogénicos). Geralmente, os ataques agudos são extremamente raros antes da puberdade ou depois da menopausa, tendo um pico de frequência entre a terceira e a quarta década de vida.

A expressão da doença será mais frequente em mulheres (5,6).

Diagnóstico de um ataque agudo de porfirias

Verificou-se que em algumas formas de porfiria, nomeadamente na mais comum, PAI, devido à acumulação e excreção de grandes quantidades do pigmento porfobilinogénio (PBG), a urina destes doentes, apresenta um tom vermelho-arroxeadado que escurece em contacto com a luz. A maioria dos ataques agudos inicia-se com dores abdominais muito fortes, no entanto, náuseas, vômitos e diarreia são também comuns. Outros sintomas como a taquicardia, a sudorese e a hipertensão, estão geralmente também presentes (7). O exame físico, apesar de não revelar nenhuma anomalia aparente, urge a necessidade de intervenção e internamento destes doentes, devido ao facto de durante estes ataques, os doentes apresentarem uma forte desidratação, com graves alterações eletrolíticas. A hiponatremia, na maioria dos casos presente, é provavelmente devido a um desequilíbrio hormonal (uma vez que a segregação de hormona antidiurética diminui em cerca de 40% nos doentes que sofrem estes ataques), levando, nos casos mais graves, a convulsões. Em determinadas situações, o facto de haver na urina, a excreção em excesso de PBG, que conduz a uma pigmentação vermelha ou cereja escura da urina, conduzirá certamente a uma suspeita clínica forte de que se está em presença de um ataque agudo de porfiria.

De salientar, que em 20-30% dos casos, em que estas crises ocorrem, os doentes apresentam sintomas neurológicos, depressão, ansiedade, desorientação, alucinações, o que dificulta um diagnóstico de porfiria aguda.

Para a análise das porfirias e após uma suspeita clínica, deverá solicitar a colheita em crise de uma urina de 24h e proceder ao teste de primeira linha - teste de Hoesch, que nos vai indicar a presença ou ausência de PBG. Se o teste for positivo efetuam-se outros testes, nomeadamente a quantificação de porfobilinogénio e do ácido δ -aminolevulínico (ALA), para além da determinação do perfil das diferentes porfirinas por cromatografia de fase líquida de alta precisão (HPLC) (figura 2).

Diagnóstico diferencial de porfirias

O diagnóstico diferencial deverá ser efetuado sempre que o doente apresente clínica compatível com:

- Síndrome de Guillain-Barré
- Todas as causas de dor abdominal
- Fotossensibilidade (ex: porfiria variegata, coproporfiria hereditária)
- Intoxicação por chumbo
- Hemoglobina paroxística noturna

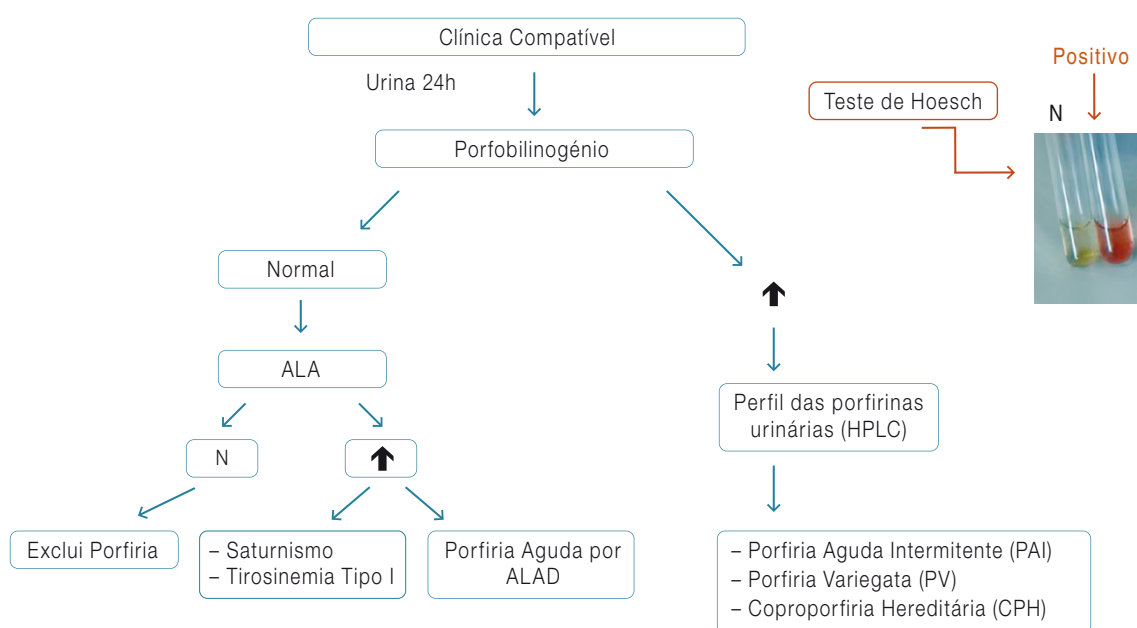
Neste momento, o Departamento de Genética Humana, na Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética, do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge dispõe de um laboratório que dá apoio ao rastreio, diagnóstico e caracterização das porfirias agudas, nomeadamente da porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, coproporfiria hereditária através da quantificação do perfil das diferentes porfirinas na urina e nas fezes.

_Considerações finais

De sintomatologia difusa e não específica, provavelmente a prevalência em Portugal das porfirias agudas está subestimada.

Apesar da porfiria variegata, da coproporfiria hereditária e da porfiria associada a uma deficiência na enzima δ -aminolevulínico desidratase, serem ainda menos frequentes e menos graves que a porfiria aguda intermitente, todas têm em comum as dores abdominais agudas.

Figura 2: Algoritmo de diagnóstico para um ataque agudo de porfiria.



Um teste urinário qualitativo positivo para PBG, juntamente com a clínica compatível é sugestivo de um diagnóstico de ataque agudo de porfiria. No caso de um teste negativo para o porfobilinogénio, a quantificação do ALA pode ser importante para caracterizar doenças relacionadas com o aumento deste ácido.

Adaptado de Ventura *et al.*, 2014 (8).

Do que foi referido, é importante salientar a necessidade de perante uma suspeita clínica, proceder em fase aguda aos testes de primeira linha, nomeadamente ao teste de Hoesch que permite de uma forma qualitativa detetar na urina a presença de porfobilinogénio. Um diagnóstico atempado é de extrema importância, pois permitirá ao doente um tratamento específico, aumentando a taxa de sobrevivência, o sucesso do prognóstico e diminuindo inclusive as possibilidades de sequelas do ataque agudo.

O estudo familiar também é fundamental pois irá identificar portadores assintomáticos, que permitirão o aconselhamento prévio relativamente à exposição a agentes porfirinogénicos, diminuindo assim a probabilidade de um ataque agudo e de todas as suas consequências.

Conclusão

É crucial que os serviços de urgência médica estejam sensibilizados para o facto de que as recorrentes dores abdominais (episódios tão frequentes nas urgências hospitalares) ou mesmo doentes com uma certa confusão mental inexplicável possam estar a ter um ataque de porfíria aguda. Só a respetiva sensibilização para o rastreio desta doença, permitir-nos-á estimar a sua prevalência em Portugal.

Referências bibliográficas:

- (1) Badminton MN, Elder GH. Molecular mechanisms of dominant expression in porphyria. *J Inher Metab Dis.* 2005;28(3):277-86.
- (2) Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrrias. *Lancet.* 2010;375(9718):924-37. Review
- (3) Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):439-50.
- (4) Moore MR, McColl KEL, Rimington C, et al. The acute porphyrias. In: Moore MR, et al.(eds). *Disorders of porphyrin metabolism.* New York, London: Plenum Press; 1987, pp 72-117.
- (5) Bylesjö I, Wikberg A, Andersson C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69(5):612-8.
- (6) Andersson C, Innala E, Bäckström T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. *J Intern Med.* 2003;254(2):176-83.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2796.2003.01172.x/full>
- (7) Hift RJ, Meissner PN. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: Evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(1):48-60.
<http://journals.lww.com/md-journal/pages/articleviewer.aspx?year=2005&issue=01000&article=00005&type=abstract>
- (8) Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, et al.; Gruppo Italiano Porfíria (GriP). A challenging diagnosis for potential fatal diseases: recommendations for diagnosing acute porphyrias. *Eur J Intern Med.* 2014;25(6):497-505.