

PORFIRIA VARIEGATA

João Mascarenhas Araújo, Carlos Vilela, J. Oliveira Soares, João Gama Vieira, Luís Sarmiento, Fernando Laginha e José Luís Nápoles Sarmiento

Serviço de Medicina 1. Hospital de Santa Maria. Lisboa. Portugal

RESUMO

A Porfíria variegata é uma doença caracterizada por perturbações de metabolismo das Porfirinas e que é rara fora da África do Sul.

Em Portugal, os estudos de M.L. Palma-Carlos e A.G. Palma-Carlos identificaram 12 casos de P.V. num total de 64 casos de Porfírias, o que dá uma frequência da ordem dos 25%, maior do que a esperada.

O objectivo deste artigo é descrever um caso de P.V. precipitado pela Fenilbutazona e salientar os aspectos importantes do diagnóstico e tratamento precoces, bem como os de profilaxia e os estudos familiares, no prognóstico da P.V..

As porfírias, ao abrangerem um terreno que vai da Psiquiatria à Biologia Molecular, constituem um apaixonante capítulo da Medicina. São caracterizadas por perturbações do metabolismo das porfirinas, excepcionalmente adquiridas e geralmente de transmissão hereditária autosómica dominante com penetrância variável (à excepção da porfíria eritropoietica, que é recessiva).^{1,5} Resultam de deficiências parciais de alguns dos enzimas envolvidos na biosíntese do Heme, originando a produção, acumulação e excreção excessivas das porfirinas e dos seus precursores, ácido delta amino-levulinico (A.L.A.) e porfobilinogénio (P.B.G.).^{1,7} De acordo com o local de maior produção destes classificam-se as porfírias em Hepáticas, Eritropoieticas e Eritrohepáticas.^{2,3} As Hepáticas englobam a Porfíria Aguda Intermitente (P.A.I.), a Coproporfíria Hereditária (C.H.), a Porfíria Variegata (P.V.) e a Porfíria Cutânea Tarda (P.C.T.).

Estudos em várias células humanas têm demonstrado deficiências enzimáticas de uroporfirinogénio — I — sintetase (URO-S) na P.A.I.,^{6,8,9} de coproporfirinogénio — oxidase (COPRO-O) na C.H.,^{10,11} e de Uroporfirinogénio — decarboxilase (URO-D) na P.C.T.^{12,13} Na P.V. estão descritos, embora por demonstrar se são os mais importantes, deficiências da Heme-sintetase (ferroquelatase) e da protoporfirinogénio — oxidase (PROTO-O).^{7,10,14-16} Nesta e na C.H. foram descritos valores normais ou ligeiramente elevados de URO-D.¹³

As perturbações do metabolismo das porfirinas produzem doença quer por acção directa das porfirinas sobre a pele, quer por acção tóxica dos seus precursores ou metabolitos destes (A.L.A. e P.B.G.) sobre o sistema nervoso ou por acção de inibição e/ou competição do ALA e PBG com o neurotransmissor ácido gama-amino-butírico; quer provavelmente por existência de um défice de Heme a nível do sistema nervoso (neurónios, glia ou ambos).^{5, 17-23}

As porfírias hepáticas manifestam-se por um ou mais dos síndromes clínicos fundamentais — abdominal, neuropsiquiátrico e cutâneo — ou existem sem manifestações clínicas em indivíduos pertencentes a uma família com casos conhecidos da doença. Excepcionalmente a P.A.I., todas têm uma sintomatologia cutânea ligada de um modo variável a uma fotosensibilidade, electivamente localizada às regiões expostas à luz solar. O seu polimorfismo sintomatológico explica o motivo pelo qual podem apresentar-se tanto ao cirurgião como ao psiquiatra, quer ao neurologista como ao dermatologista, tanto ao gastroenterologista como ao hematologista ou ao internista. O diagnóstico terá de se basear sempre na demonstração laboratorial de padrões de excreção das porfirinas e seus precursores. Os valores normais destes dependem dos métodos laboratoriais utilizados e também de algumas variações induzidas por certos factores exógenos e endógenos, tais como aspectos quantitativos e qualitativos das dietas, a síntese de porfirinas pelas bactérias intestinais especialmente em indivíduos sob antibio-terapia, e os provocados por doenças orgânicas dos tractos gastro-intestinal alto e hepato-biliar.^{5, 24-27} Por isso a interpretação deverá ser muito cautelosa nos casos em que os valores, normais ou discretamente elevados, não se conjuguem com a clínica.

De uma maneira esquemática, os padrões de excreção das Porfírias e seus precursores nas Porfírias Hepáticas são os seguintes: Quadro 1:^{2, 4-6, 16, 25, 27, 28}

Quadro 1

Padrões de Excreção das Porfírias e seus precursores nas Porfírias Hepáticas

	URINA				FEZES		SANGUE	
	A.L.A.	P.B.G.	URO	COPRO	COPRO	PROTO	COPRO	PROTO
PORFÍRIA AGUDA INTERMITENTE								
CRISE	++	++/+++	+/**	±	N	'N	N	N
REMISSÃO	±/+	+/**	+	N	N	N	N	N
PORFÍRIA VARIEGATA								
CRISE	+	+/**	++/**	++	+++	+++	N	N
REMISSÃO	N/±	±	±/**	+	+/**	++/**	N	N
PORFÍRIA CUTÂNEA TARDIA								
CRISE	N/±	N/±	+++	+	++	±	.	.
REMISSÃO	N	N	+	±	±	N/±	N	N
COPROPORFÍRIA HEREDITÁRIA								
CRISE	N	N	N	+	+++	±	N	N
REMISSÃO	±	±	±	+++	+++	N	N	N

N — Normal

± — Pouco ou nada elevada

+ a +++ — Discreta a muito elevada

* — Alguma URO pode formar-se não enzimicamente por polimerização do P.B.G.

Progressos da Bioquímica associados a um maior índice de suspeita clínica e à invasão do mercado por novas e múltiplas drogas, que podem actuar como despertadores de uma anomalia genética adormecida, têm contribuído para o esperado maior número de casos de porfíria diagnosticados e até para demonstrar que a frequência de casos latentes é cerca de 5 a 10 vezes superior à dos doentes.²

Todavia as porfírias continuam a ser doenças raras.

Descreveram-se casos de P.V. na África do Sul, em que a penetrância do Gene é muito marcada entre os Afrikanders (Boers),^{24, 25, 29, 30} em vários países da Europa,^{1, 10, 27, 28, 31-36} na Ásia³⁷ e na América.¹⁶

Mustajoki, numa revisão recente sobre a P.V.⁷, encontrou descritos cerca de 250 casos em várias partes do globo, sem contar com os casos sul-africanos. O mesmo autor refere apenas 29 casos na Holanda, país de origem do casal emigrado para a África do Sul e portador da anomalia genética responsável pela elevada incidência da doença neste.

Em Portugal, M.L. Palma-Carlos e A.G. Palma-Carlos²⁷ entre 1967 e 1973 e de 64 porfírias estudadas diagnosticaram 12 casos de P.V. (não incluídos no estudo de Mustajoki), frequência que ronda os 25% e parece indicar uma prevalência superior à suposta.

Os AA tiveram recentemente oportunidade de seguir um caso de P.V., que de seguida apresentam, e que entre nós pode ter interesse, como a casuística de M.L. Palma-Carlos e A.G. Palma-Carlos²⁷ parece sugerir e ainda face ao retorno de muitos portugueses das ex-colónias com fronteiras com a África do Sul, onde esta doença tem elevada incidência.

CASO CLINICO

M.I.M.B., do sexo feminino, de 26 anos de idade, mestiça, natural de Luanda, internada no Serviço de Medicina I do Hospital de Santa Maria a 4 de Julho de 1978.

Cerca de mês e meio antes tinha iniciado terapêutica com Fenilbutazona e Diazepam para mialgias na região posterior do hemitorax esquerdo. Poucos dias depois e próximo do período menstrual começou com cólicas abdominais difusas com irradiação para as regiões lombares. Devido à intensificação das mesmas e ao aparecimento de obstipação, distensão abdominal e vômitos biliosos foi internada, noutra Hospital, sob observação e com a hipótese de abdómen agudo. A este quadro associaram-se, posteriormente, insónias, ansiedade, disúria e menorragia que durou vinte dias.

Cerca de vinte e cinco dias após o início das queixas começou com tonturas, dores musculares difusas e parestesias dos membros e deixou de ter cólicas abdominais e vômitos. Passou a notar emagrecimento e impotência funcional progressivos e a estar sempre deprimida. As suas urinas adquiriam uma cor acastanhada algumas horas após a emissão. Foi então enviada ao nosso Hospital com o diagnóstico clínico de Porfíria.

Detectámos uma fragilidade cutânea desde a infância e paludismo na puberdade. Menarca aos 11 anos com períodos regulares tipo 4/28 e sempre dolorosos.

O pai tem, por vezes, vesículas de cicatrização difícil no dorso das mãos. A mãe é diabética e a irmã gémea e mais quatro irmãos são aparentemente saudáveis.

Como dados objectivos realçamos a voz débil, a apirexia e a mímica facial diminuída, sem compromisso dos pares craneanos. Desidratação e pele com alterações tróficas descamativas dispersas; hipertricrose nas regiões temporais, palidez discreta dos lábios e leitos ungueais, sem icterícia, cianose, polipneia ou dificuldade a deglutir.

Tensão arterial, de pé e deitada, de 140-100 mmHg, pulsos arteriais amplos, regulares e a 100 p.p.m. e fundos oculares normais. Não se palpavam adenomegalias nem tiroideia aumentada de volume. Exames do torax e abdómen normais.

Membros — A pele da metade inferior das pernas tinha algumas pequenas cicatrizes atróficas e hiperpigmentadas, lembrando a pele de um velho. Havia diminuição generalizada e acentuada da força muscular com marcadas amiotrofias, sobretudo dos membros inferiores. Hiporreflexia, mais marcada no membro inferior direito, hipotonia generalizada e marcha difícil. Não havia alteração das sensibilidades superficial e profunda nem sinais piramidais.

A urina adquiria uma cor semelhante à do vinho-do-Porto alguns minutos após a emissão; as fezes eram de aspecto normal.

Iniciou dieta rica em hidratos de carbono e proteínas, soros poli-ectrolítico e dextrosado a 10% e Agarol; manteve a Clorpromazina do internamento anterior e iniciou também Fisioterapia.

Os resultados dos exames efectuados no Núcleo de Estudos Hematológicos do Instituto de Alta Cultura — N.E.C.H.I.A.C. — (Dr.^a Palma-Carlos) foram os seguintes:

Urina 24 horas	Copro	5.540,94 micro gramas/litro (N-255±65 micro grama/ /litro) e 6.649,12 micro gramas/24 h (N-até 350 micro gramas/24 h);
	Uro	988,8 micro gramas/litro (N-18±7 micro gramas/litro) e 1.186 micro gramas/24 h (N até 35 micro gramas/24 h);
	P.B.G.	2,77 miligramas/litro (N-1,2±0,8 miligramas/litro)
Fezes	Copro	2.062,72 micro gramas/grama Fezes secas (N-17±10,0 micro gramas/grama Fezes secas)
	Proto	520,34 micro gramas/grama Fezes secas (N-53,0±40,0 micro gramas/grama Fezes secas)
Sangue	Screening teste (porfirinas)	Negativo.

O Electromiograma (E.M.G.) mostrou sinais de neuropatia periférica (mais à direita), sem grande repercussão sobre as velocidades de condução e com predomínio motor. O Electroencefalograma revelou alterações difusas inespecíficas.

A radiografia do Torax (Fig. 1) mostrava horizontalização dos arcos intercostais e diafragma em posição baixa e as provas de Função Respiratória, revelaram diminuição moderada da capacidade vital com aumento nítido do volume residual, e distensibilidade pulmonar e gases do sangue dentro dos valores normais.

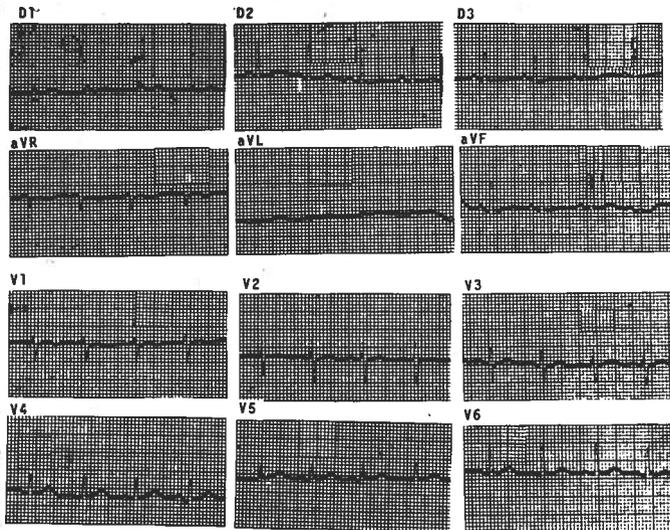


Fig. 1 — E.C.G.: Taquicardia sinusal e alterações inespecíficas da repolarização ventricular.

Os Electrocardiogramas (E.C.G.), como o da Fig. 2, revelaram sempre taquicardia sinusal e alterações inespecíficas da repolarização.

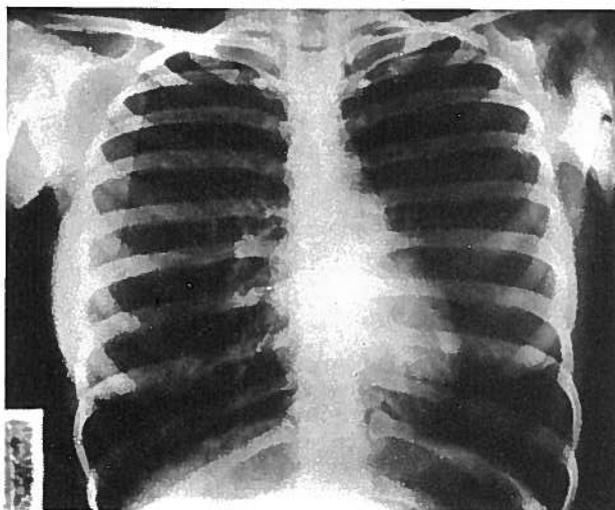


Fig. 2—Radiografia do Torax (PA). Horizontalização dos arcos intercostais e diafragma em posição baixa.

Foi submetida a biópsia hepática para estudos em microscopia de fluorescência, de luz e electrónica. A pesquisa de porfirinas foi intensamente positiva à fluorescência e o exame em microscopia de luz revelou esteatose e depósitos de hemosiderina no citoplasma dos hepatocitos e nas células de Küpffer.

São de assinalar os valores normais dos seguintes exames laboratoriais efectuados durante o internamento: Hemogramas, V.S. glicémias, urémias, creatininémias, transaminases, bilirrubinas, fosfatase alcalina, tempo de protrombina, colesterol e ésteres, triglicéridos, lípidos totais, electroforese das proteínas, P.B.I. e B.E.I., ionogramas sanguíneos, calcémia e fosforémia, siderémia e capacidade total de fixação de Ferro, V.D.R.L., Coombs directo e indirecto, urinas tipo II, pesquisa de plasmódios, hemoculturas e uroculturas, pesquisas de células e fenómeno L.É. e de HbsAg.

Não se efectuaram biópsias cutânea e de nervo nem estudos do líquido encéfalo raquidiano.

Começou a notar-se uma melhoria franca do estado geral, da cor da urina e da capacidade funcional a 2 de Agosto e durante o internamento teve um período menstrual normal.

Teve alta, a 23 de Agosto e foi seguida até fins de Dezembro. Nesta altura tinha apenas discreta diminuição da força muscular com algumas amiotrofias dos membros inferiores e taquicardia sinusal.

Dos exames laboratoriais então efectuados salientamos os realizados pelo N.E.C.H.I.A.C. (Dr.^a Palma-Carlos) a 14 de Dezembro:

Urina 24 horas	Copro	4.321,01 microgramas/litro e 4.753,11 microgramas/24 h
	Uro	880,02 microgramas/litro e 968,02 microgramas/24 h
	P.B.G.	2,52 miligramas/litro
Fezes	Proto	367,80 microgramas/grama. Fezes secas.

DISCUSSÃO

Nenhuma das manifestações clínicas da P.V. é patognomónica podendo apresentar-se apenas com o quadro cutâneo ou com o quadro abdominoneuro-psiquiátrico, com ambos ou até manter-se assintomática durante toda a vida.^{4-7, 16, 20, 30, 38} Inexplicavelmente, tem-se notado uma maior tendência para as manifestações abdominais e neuropsiquiátricas na Mulher e para o quadro cutâneo no Homem.^{4, 6, 31, 35} Talvez devido a factores endógenos hormonais, as crises de P.V. antes da puberdade e depois da menopausa são raras. Na maioria das mulheres não se detecta uma relação directa entre as crises e os períodos menstruais, embora haja algumas com crises episódicas relacionadas com os períodos de ovulação ou menstrual, podendo mesmo adquirir um carácter cíclico ou confundir-se com uma dismenorreia. Há também casos em que infecções das vias aéreas superiores próximas do período menstrual se associaram a ataques de dor abdominal e neuropatia periférica.^{5, 39-42}

De todos os factores exógenos tidos como agravantes ou precipitantes, tais como infecções, desnutrição e alcoolismo, jejum prolongado, stress e exposição solar, merecem destaque especial as drogas, quer pelo grande número de casos com elas relacionadas quer pelos aspectos compensadores de uma profilaxia adequada. Pelo seu uso frequente entre nós destacaremos como drogas perigosas os barbitúricos, o meprobamato, a fenacetina, as pirazolonas e seus derivados, as hidantoínas, a isoniazida, as sulfamidas, a griseofulvina e os contraceptivos orais*.

Em raros casos, mesmo após investigação cuidadosa, não se consegue detectar um factor agravante ou precipitante,^{28, 40} embora não sejam de excluir discretas alterações metabólicas, já demonstradas em casos de P.A.I.⁸

Antes do aparecimento da crise a nossa doente tomou Valium (Diazepam) que é considerado seguro⁴² e Fenilbutazona que está incluída no grupo das drogas precipitantes.² Poderemos especular que a crise foi desencadeada pela Fenilbutazona actuando a fase pré-menstrual como adjuvante.

As crises de P.V. variam muito quanto à gravidade clínica. As leves manifestam-se sobretudo pelo quadro abdominal e sem alterações hidroelectrolíticas enquanto as graves cursam com o quadro abdomino-neuropsiquiátrico e marcadas alterações metabólicas.²⁴

Os intervalos de tempo entre o início das crises e a observação e investigação médicas, associadas à extrema imprevisibilidade e variabilidade dos quadros, têm constituído um sério obstáculo e fonte de controvérsia quanto à interpretação dos estudos tendentes a esclarecer quer a etiopatogenia das manifestações neurológicas^{17, 43} quer os efeitos terapêuticos sobre as manifestações clínicas e bioquímicas. No nosso caso os exames foram efectuados já com um período de quarenta e cinco dias de evolução.

O quadro abdominal clássico inicial da nossa doente, imitando abdómen agudo, bem como os sintomas vesicais, a taquicardia e a hipertensão lábil devem-se a alterações do sistema nervoso autónomo. No nosso caso o quadro abdominal durou cerca de vinte e cinco dias, tendo persistido uma obstipação pertinaz que também cedeu sem sequelas, como é habitual. Entretanto, deveremos lembrar-nos que o quadro abdominal pode repetir-se a intervalos variáveis de meses ou de anos.⁴

Também relacionados com alterações do sistema nervoso autónomo podem observar-se espasmos das artérias da retina, chegando à amaurose transitória, espasmos dos vasos cutâneos, diaforese excessiva, hipotensão ortostática e sinais de hiperactividade do simpático e de hipertiroidismo, e que não existiam no nosso caso.^{4-7, 18}

* Os leitores interessados poderão consultar as listas citadas nos trabalhos.^{2, 3, 6, 40, 42}

As manifestações psiquiátricas, tão variáveis como as neurológicas, costumam aparecer depois do quadro abdominal ou a acompanhá-lo e traduzem-se por psicoses agudas ou crônicas, alucinações apatia ou neuroses. Podem algumas crises lembrar, pelo menos inicialmente, quadros de simulação e/ou histeria para os quais ao receitar-se barbitúricos ou certos tranquilizantes pode contribuir-se para o seu agravamento.^{4, 24, 30} São também conhecidas as perturbações neuróticas e de comportamento de vários casos latentes de P.V.^{30, 36, 44} e o aspecto de toxicómanos de alguns doentes em crise, pela frequência com que pedem analgésicos para combater a dor.⁶ A nossa doente tinha uma neurose depressiva.

A neuropatia periférica pode ser motora e/ou sensorial, com predomínio da lesão das fibras motoras. Geralmente precede os quadros abdominal e psíquico, podendo em alguns coincidir ou até antecede-los, como o atesta a sua detecção em casos exclusivamente latentes.^{5, 17, 45} O intervalo entre o início da primeira crise e a neuropatia periférica é muito variável, tendo no nosso caso sido de cerca de 25 dias. O envolvimento sensorial costuma manifestar-se mais frequentemente por dores intensas e parestesias, mais das extremidades, nem sempre confirmadas pelo E.M.G., como no nosso caso. Pode também haver analgesia, hipoestesia, perda das sensibilidades vibratória e de posição e até perda sensorial completa,^{5, 6, 17, 27} não observadas na nossa doente. O envolvimento motor é altamente variável quanto ao seu grau e progressão, mas todos os nervos periféricos, incluindo os craneanos, podem estar afectados. A progressão pode ser lenta e durar meses após a baixa ou normalização das alterações bioquímicas ou ser rápida com paralisia flácida completa e, às vezes, alterações dos esfíncteres.^{4, 5, 17, 30} Tipicamente ocorre uma polineuropatia generalizada e recorrente com dados muito semelhantes aos da neurite aguda idiopática, podendo em alguns casos localizar-se apenas aos membros e noutros adquirir um carácter mais grave, com a progressão atrás descrita. Podem também aparecer uma polineuropatia motora assimétrica, como no nosso caso, e casos menos graves com parésias limitadas a um grupo de músculos.

A Insuficiência Respiratória, por compromisso dos músculos respiratórios ou por lesão bulbar e do centro respiratório, é o quadro mais grave das crises. No nosso caso havia uma discreta insuficiência respiratória do tipo restrictivo, secundária à atonia dos músculos respiratórios.

A fragilidade e as lesões cutâneas muitas vezes não são valorizadas pelos doentes e até pelos médicos, ou são atribuídas a outras causas. No nosso caso, e com todas as reservas inerentes a estas *grandes imitadoras*, elas poderiam ter levado a um diagnóstico de suspeição mais precoce.

O quadro cutâneo, quando existe, costuma apresentar uma grande variabilidade de país para país e até mesmo entre os membros de uma mesma família afectada.^{16, 20, 24, 34, 36, 38, 46, 47} Dentro da variabilidade a ter em conta, as manifestações cutâneas de P.V. costumam ser mais leves nos climas temperados e frios^{7, 34, 36} do que na África do Sul e outras zonas do globo.^{16, 24, 25, 37, 47} Podem ir desde uma fragilidade cutânea isolada ou com fotosensibilidade evidente passando pelos quadros intermédios até aos graves, com hiperpigmentação, hipertricose, cicatrizes, quistos de milia, alopecia, tendência erosiva, alterações esclerodermiformes e mutilações.^{4, 7, 16, 21, 24, 30, 34, 35, 46, 47}

Em Portugal, país com uma exposição solar média elevada, Palma-Carlos³⁸ notou que alguns dos seus doentes toleravam prolongadas exposições solares de verão, o que noutros países europeus poderia provocar gravíssimas lesões cutâneas.^{7, 36} Eales numa revisão de casos de P.V. na África do Sul apresenta 33% sem quadro cutâneo e 42% com quadro cutâneo puro, sendo rara a fotosensibilidade à luz solar e frequente uma maior fragilidade cutânea.²⁴ Na Finlândia, Mustajoki e Koskelo detectaram fragilidade cutânea apenas em metade dos seus 45 casos de P.V. e nenhum teve como forma de apresentação a cutânea.⁴

Na nossa doente os E.C.G., como o da Fig. 2, revelaram sempre taquicardia sinusal e alterações inespecíficas da repolarização. Para além destas estão descritas nas crises baixa voltagem do QRS, desvio esquerdo do eixo do QRS e alterações da onda T, sem alterações concomitantes da potassémia, que desaparecem com as remissões, e também E.C.G. normais.^{24, 31, 48, 49} Tais alterações poderão ser devidas a espasmos das artérias coronárias ou a alterações degenerativas do miocárdio.^{48, 49} Estas também podem ser atribuídas, em parte, às Fenotiazinas, quando usadas em grandes doses no tratamento das crises.⁵⁰

As provas funcionais hepáticas do nosso caso estavam dentro dos limites do normal. Estão descritos durante as crises valores anormais da Prova da Bromosulfaleína (que não executamos) e das transaminases e síndromes colestatías.^{1-6, 18, 24, 25.}

Sendo um quadro intermediário, as lesões anatómicas hepáticas podem ser semelhantes às observadas na P.A.I. e na P.C.T..¹ A fluorescência intensamente positiva, a esteatose e os depósitos de hemosiderina observados no nosso caso são apontados como geralmente ausentes na P.V. e frequentes na P.C.T..^{18, 21, 25, 51} Sendo muito remotas as hipóteses de hepatotoxicidade pela Clorpromazina, álcool ou Fenilbutazona,^{52, 53} atribuímos a esteatose observada à crise em si.

Face à interessante descrição de Milcov e cols.⁵⁴ de 3 casos de P.A.I. com HBsAg sérico positivo, sem história de Hepatite, pesquisamos este antigénio no soro e procuramos pela M.E. localizar os HBsAg e HBcAg intrahepatocitários. Os resultados foram negativos.

Quanto à abordagem terapêutica de uma crise abdomino-neuropsiquiátrica a diferenciação entre P.V., P.A.I. e C.H. é mais académica do que prática pois as medidas-base são iguais. Em relação ao quadro cutâneo puro haverá interesse no diagnóstico diferencial com a P.C.T., pois nesta a flebotomia e a alcalinização das urinas produzem bons resultados enquanto que na P.V. têm pouco ou nenhum efeito.^{6, 55, 56} Como medidas terapêuticas gerais de uma crise deveremos encarar os seguintes aspectos: a) Suprimir e/ou evitar todos os factores agravantes e precipitantes; b) Tratar os sintomas e complicações; c) Usar drogas tendentes a reprimir a actividade da ALA-S hepática, de modo a evitar a formação de mais porfirinas e seus precursores; d) Colocar o doente em uma unidade de tratamentos intensivos aos primeiros sinais suspeitos de insuficiência respiratória (voz muito débil, cianose e polípnea), de modo a poder instituir-se, se necessário, traqueotomia com respiração assistida, fisioterapia e cobertura antibiótica adequadas, até que a inervação diafragmática recupere, o que invariavelmente acontece com o tempo; e) Delinear a profilaxia de novas crises.

A Hiponatremia, pela sua frequência e importância, exige terapêutica causal correcta.⁵¹ Pode ser devida a disfunção hipotalâmica com secreção inapropriada de hormona antidiurética, a alterações dos mecanismos de reabsorção tubular renal com perdas de sódio ou, mais frequentemente, a perdas gastrointestinais.^{17, 19, 28, 42} Não a observámos no nosso caso, mas exercemos uma vigilância rigorosa do equilíbrio hidroelectrolítico.

Outros factores a pesquisar e corrigir nas crises são a hipovolémia e alterações dos metabolismos cálcico e magnésico, glucídico, lipídico e proteico.^{5, 18-20}

As fenotiazinas são usadas para combater as dores abdominais e os fenómenos psíquicos;⁶ se houver intolerância às mesmas, poderemos utilizar os derivados da Rauwolfia. Na nossa doente usámos a Clorpromazina com bons resultados.

A taquicardia e a hipertensão da nossa doente eram moderadas e não justificaram o uso do Propranolol. Este beta-bloqueante tem dado bons resultados clínicos e bioquímicos em crises graves de P.V. e de P.A.I., especialmente no tratamento da taquicardia, hipertensão e ansiedade;^{57, 58} exige uma monitorização cuidadosa pois pode originar bradicardia e hipotensão, de aparecimento brusco e terapêutica delicada, especialmente nos casos de hipertensão marcada, insuficiência cardíaca incipiente ou hipovolémia.^{5, 59} A sua redução deve ser lenta de modo a evitar quer os sinais de supressão, alguns

erroneamente sugestivos de nova crise, quer o real aparecimento de um novo ataque.^{57,60} É também de ter em conta que o seu uso em associação com as Fenotiazinas — (que possuem certa actividade alfa-bloqueante) — poderá levar a inter-acções metabólicas e a uma potenciação, com efeitos hipotensores.⁶¹

Para reprimir a actividade da ALA-S hepática usam-se actualmente dois métodos: O primeiro baseia-se no chamado *efeito-glucose*, por nós tentado e que consiste em dar, por via endovenosa e/ou oral, grandes doses de glucose ou levulose. Embora sem uma evidência objectiva de que melhorem o prognóstico, têm sido largamente usados na terapêutica e profilaxia das crises, havendo casos com recuperações espectaculares e outros que não respondem.^{5, 6, 30, 58, 62}

O segundo método consiste em dar Heme — (que, como se sabe, é o inibidor natural da ALA-S) — sob a forma de Hematina. A experiência acumulada e os resultados encorajadores, mesmo em quadros neurológicos graves, levam-nos a encarar a Hematina como provável droga de primeira linha, pois uma crise deve ser terminada o mais depressa possível, de modo a evitar que a neuropatia atinja um estado crónico, fase em que a droga terá pouco valor.

Sendo de preparação e administração fáceis o seu uso como droga inicial parece encurtar a doença e o custo do tratamento. Usaram-se tratamentos com a duração de 3 dias cada, e em vários casos observou-se uma boa correlação entre a melhoria clínica e a de alguns parâmetros bioquímicos.^{17, 22, 41, 58, 63,67} Os efeitos secundários mais frequentes são reacções febris e flebite das veias canalizadas.

Com resultados variáveis tentaram-se nas crises a exsanguíneo-transusão,³¹ a hemodiálise,^{6, 51} a D-penicilamina⁴⁴ e o ATP.³⁸

Quanto à plasmaferese, Eales duvida que ela possa ter qualquer efeito útil sobre as manifestações neurológicas da P.V. e da P.A.I.⁵¹

Para a prevenção de novas crises aconselhamos à nossa doente uma dieta rica em hidratos de carbono e proteínas, com abstenção total de bebidas alcoólicas e o tratamento imediato de qualquer infecção; fornecemos-lhe uma lista, o mais completa e actualizada possível, das drogas a evitar, aconselhando-a a banir a auto-medicação.

Na profilaxia das P.V. com expressão dermatológica podemos aconselhar uma maior protecção das zonas expostas à luz solar, pelo uso de luvas e chapéus de abas largas e de cremes reflexores^{6, 16, 18, 21} ou usar o ATP.³⁸

Nas crises relacionadas com as menstruações, paradoxalmente, obtiveram-se bons resultados profiláticos com hormonas (estrogénios, androgénios, contraceptivos orais).⁵ Se estas falharem pode tentar-se a Hematina, recentemente usada pelo grupo de Tschudy para o efeito.⁴¹ Embora o uso dos anticoncepcionais seja controverso,^{30, 33, 68, 69} como medida de senso clínico aconselhamos a nossa doente a evitá-los. Em relação à gravidez não tomámos uma posição dogmática pois a associação gravidez-crisis é rara,^{28, 39} e parece ser menos perigosa na P.V. do que na P.A.I.⁶ As fases precoces da gravidez e o puerpério constituem os períodos de maior risco talvez por se relacionarem com mudanças endógenas bruscas do equilíbrio hormonal e exposições mais frequentes a agentes precipitantes. O prognóstico geral em relação à mãe e ao feto nos casos de crises de P.V. durante a gravidez é mais animador do que se pensava.^{5, 39, 40, 69}

A mortalidade de uma crise pode ser muito grande indo até aos 80% nas formas fulminantes.^{38, 40} Os cuidados intensivos modernos baixaram a mortalidade, cifrando-se entre os 9% e os 30% em algumas séries.⁵⁸

A morbidade é determinada pela gravidade da neuropatia, dependendo a recuperação completa da extensão ou da ausência de paralisia.^{5, 30, 40} Mustajoki e With que seguiram vários destes casos durante anos chamam a atenção para o facto das parésias não deverem ser encaradas sempre como reversíveis, e observaram a sua persistência mais nos Homens do que nas Mulheres.^{42, 70}

Para um dado caso individual o prognóstico é sempre imprevisível, como no-lo demonstra o caso de Lyberatos e cols.³⁵ cujas lesões neurológicas graves cederam com a terapêutica clássica.

O facto da nossa doente apresentar sequelas neurológicas e taquicardia sinusal oito meses após o início da crise pode já ser o reflexo de uma lesão estrutural crónica.²¹

Face a um caso laboratorialmente diagnosticado como sendo P.V. é quase obrigatório tentar a colaboração dos familiares directos para uma pesquisa fecal e urinária, com eventuais doseamentos nos casos positivos.^{5, 6, 16, 28, 30, 58} Tal orientação permitirá detectar os casos latentes, delinear os aspectos clínicos inerentes e proceder a uma profilaxia sempre compensadora, que não pudemos fazer com os familiares da nossa doente.

SUMMARY

PORPHYRIA VARIEGATA

Porphyria variegata is a disorder of Porphyrin metabolism and is rare outside South Africa.

In Portugal, ML Palma-Carlos and AG Palma-Carlos in a 6 year study of 64 porphyrias diagnosed 12 cases of P. V., a frequency of about 25%, more than one would expect.

The purpose of this paper is to report a severe bout of P.V. precipitated by Phenylbutazone, and to stress — with review of the literature — the important features concerning the early diagnosis and treatment and the prophylaxis and family studies in the prognosis of P.V.

BIBLIOGRAFIA

- 1 GAJDOS A: As porfírias humanas. Introdução à mesa-redonda. *J Soc Cienc Méd Lisboa*, 1974; 138: 345.
- 2 HOMAREAU-DIEULANGARD S, CIVATTE J: Les porphyries cutanées. *Rev Pract*, 1978; 28: 3591.
- 3 MEYER UA: Porphyrias — Harrison's Principles of Internal Medicine 9.^a Ed., K.J. ISSELBACHER, R.D. ADAMS e BRAUNWALD E COLS. (eds.), *Mc Graw Hill*, N. York, 494, 1980.
- 4 PALMA-CARLOS AG, CANDEIAS O: Porfírias. *Med de Hoje*, 1969; 2: 9.
- 5 TSCHUDY DP: Porphyrin metabolism and the porphyrias. Em *Duncan's disease of Metabolism*, 7.^a Ed., por P.K. BONDY e L.E. ROSENBERG, Philadelphia, W.B. Saunders, 775, 1974.
- 6 GOLDBERG A, BRODIE MJ, MOORE MR: Porphyrin metabolism and the porphyrias. Em *Price's Textbook of the Practice of Medicine*. 12.^a Ed., por Sir R. Bodley Scott, Oxford, University Press, 420, 1978.
- 7 MUSTAJOKI P: Variegata Porphyria. *Ann Int Med*, 1978; 89: 238.
- 8 ANDERSON KE, BRADLOW HL, SASSA S, KAPPAS A: Studies in Porphyria. VIII. Relationship of the 5 alfa-reductive metabolism of steroid hormones to clinical expression of the genetic defect in acute intermittent porphyria. *Am J Med*, 1979; 66: 644.
- 9 SASSA S, ZALAR GL, KAPPAS A: Studies in porphyria. VII. Induction of uroporphyrinogen-I-synthetase and expression of the gene defect of acute intermittent porphyria in mitogen-stimulated human lymphocytes. *J Clin Invest*, 1978; 61: 499.
- 10 BRODIE MJ, MOORE MJ, GOLDBERG A: Enzyme abnormalities in the porphyrias. *Lancet*, 1977; 2: 699.
- 11 ELDER GH, EVANS JO, THOMAS N E COLS: The primary enzyme defect in hereditary coproporphyria. *Lancet*, 1976; 2: 1217.
- 12 BENEDETTO AV, KUSHNER JP, TAYLOR JS: Porphyria cutanea tarda in three generations of a single family. *N Eng J Med*, 1978; 298: 358.
- 13 FELSHER BF, NORRIS ME, SHIN JC: Red cell uroporphyrinogen decarboxylase activity in porphyria cutanea tarda and in the forms of porphyria. *N Eng J Med*, 1978; 299: 1095.
- 14 BECKER DM, VIJJOEN JD, KATZ J, KRAMER S: Reduced ferrochelatase activity: a defect common to porphyria variegata and protoporphyria. *Br J Haemat*, 1977; 36: 171.
- 15 BREMER DA, BLOOMER JR: The enzymatic defect in variegata porphyria. *N Eng J Med*, 1980; 302: 765.
- 16 FROMKE VL, BOSSENMAIER I, CARDINAL R, WATSON CJ: Porphyria variegata. Study of a large kindred in the United States. *Am J Med*, 1978; 65: 80.
- 17 BECKER DM, KRAMER S: The neurological manifestations of porphyria: a review. *Medicine* (Baltimore), 1977; 56: 411.
- 18 BLOOMER J: The hepatic porphyrias. Pathogenesis, manifestations and management. *Gastroenterology*, 1976; 71: 698.
- 19 EALES L, DOWDLE EB, SWEENEY GD: The electrolyte disorder of the acute porphyric attack and the possible role of delta — aminolaevulinic acid. *S Afr J Lab Clin Med* (Special Issue), 1971; 17: 89.

- 20 ELDER GH, GRAY CH, NICHOLSON DC: The porphyrias; a review. *J Clin Pathol*, 1972; 25: 1013.
- 21 HARBER LC, BICKERS DR: The porphyrias: Basic science aspects, clinical diagnosis and management. *Year Book of Dermatology, Year Book Med Publis Inc*, Chicago, 9, 1975.
- 22 LAMON JM, FRYKHOLM BC, HESS RA, TSCHUDY DP: Hematin therapy for acute porphyria. *Medicine* (Baltimore), 1979; 58: 252.
- 23 PERCY VA, SHANLEY BC: Porphyrin precursors in blood, urine and cerebrospinal fluid in acute porphyria. *S Afr Med J*, 1977; 52: 219.
- 24 EALES L, DOWDLE EB: Clinical aspects of importance in the porphyrias. *Br J Clin Pract*, 1968; 22: 505.
- 25 GROSSER Y, EALES L: Patterns of faecal porphyrin excretion in the hepatocutaneous porphyrias. *S Afr Med J*, 1973; 47: 2162.
- 26 SILVA JAM, MANSO C: Padrões urinários e fecais dos precursores do Heme em algumas doenças hepáticas. *Rev Ciênc Méd Lourenço Marques*, 1971; 4: 121.
- 27 PALMA-CARLOS ML, PALMA-CARLOS AG: Diagnóstico laboratorial das porfírias humanas. *J Soc Ciênc Méd Lisboa*, 1974; 138: 353.
- 28 MUSTAJOKI P, KOSKELO P: Hereditary hepatic porphyrias in Finland. *Acta Med Scand*, 1976; 200: 171.
- 29 CARTWRIGHT JD, BECKER DM, VIEJOEN JD e COLS: Porphyria variegata. Studies of an affected couple and their children. *S Afr Med J*, 1978; 53: 699.
- 30 DEAN G: The porphyrias. Diagnosis and treatment. *Practitioner*, 1978; 221: 219.
- 31 DAROCHA T, GREGOR A: Acute intermittent porphyria in Poland. *S Afr J Lab Clin Med*, (Special Issue), 1971; 17: 204.
- 32 ENRIQUEZ-DE-SALAMANCA R, MAS V, ALONSO J, CATALÁN MT: Comentarios sobre um caso de porfíria variegata sudaficana. *Rev Clin Esp*, 1974; 134: 579.
- 33 FOWLER CJ, WARD JM: Porphyria variegata provoked by contraceptive pill. *Br Med J*, 1975; 1: 663.
- 34 HAMNSTRÖM B, HÄGER-ARONSEN B, WALDENSTRÖM J e COLS: Three swedish families with porphyria variegata. *Br Med J*, 1967; 4: 449.
- 35 LYBERATOS C, ARAPAKIS G, ARONIS E, GARDIKAS C: Variegated porphyria with unusual neurologic manifestations. *Am J Med Sci*, 1976; 272: 211.
- 36 WITH TK: Hereditary hepatic porphyrias. Gene penetration, drug sensitivity and subdivision in the light of systematic family studies. *Acta Med Scand*, 1969; 186: 117.
- 37 HANDA F, KUMAR K, KUMAR R: A case of variegated porphyria in an Indian. *Br J Dermat*, 1975; 92: 347.
- 38 PALMA-CARLOS AG: Porfírias hepáticas. Aspectos clínicos. *J Soc Ciênc Méd*, 1974; 138: 365.
- 39 BRODIE MJ, MOORE MR, THOMPSON GG e COLS: Pregnancy and the acute porphyrias. *Br J Obst Gynaecol*, 1977; 84: 726.
- 40 EALES L: Acute porphyria: the precipitating and aggravating factors. *S Afr J Lab Clin Med*, (Special Issue), 1971; 17: 120.
- 41 LAMON JM, BENNETT M, FRYKHOLM BC, TSCHUDY DP: Prevention of acute porphyric attacks by intravenous haematin. *Lancet*, 1978; 2: 492.
- 42 TSCHUDY DP, VALSAMIS M, MAGNUSSEN CR: Acute intermittent porphyria: clinical and selected research aspects. *Ann Int Med*, 1975; 83: 851.
- 43 EALES L: Porphyrin precursors in acute porphyria. *S Afr Med J*, 1978; 53: 79.
- 44 TU J-B, BLACKWELL RQ, FENG Y-S: Clinical and biochemical studies of hereditary hepatic porphyrias in chinese subjects in Taiwan. *Metabolism*, 1971; 20: 629.
- 45 MUSTAJOKI P, SEPPALAINEN AM: Neuropathy in latent hereditary hepatic porphyria. *Br Med J*, 1975; 2: 310.
- 46 SILVA LG: Porfírias. Aspectos dermatológicos. *J Soc Ciênc Méd Lisboa*, 1974; 138: 373.
- 47 PINOL-AHGUDÉ J, MASCARO CG, MASCARO JM: Clinical studies of 63 cases of porphyrias in Barcelona over 2 year period 1968-1970. *S Afr J Lab Clin Med*, (Special Issue), 1971; 17: 291.
- 48 FRIEDBERG CK: Enfermedades del Corazon. — 3.ª Ed., Mexico Editorial Inter Americana, SA., 1513, 1969.
- 49 WENGER NK: Myocardial involvement in systemic disease. Em *The Heart*, 4.ª Ed., por W.J. Hurst e Cols., New York, McGraw Hill Book Comp., 1599, 1978.
- 50 BRECKENRIDGE AM: Drug-induced cardiovascular disease. *Br Med J*, 1979; 1: 793.
- 51 EALES L: Comunicação pessoal. 1979.
- 52 KEELING PWN, THOMPSON RPH: Drug-induced liver disease. *Br Med J*, 1979; 1: 990.
- 53 ZIMMERMAN HJ: Liver injury induced by chemicals and drugs. Em *Gastroenterology*, Vol. III, 3.ª Ed. por H.L. Bockus, Philadelphia W.B. Saunders, 299, 1976.
- 54 MILCOV V, BABES VT, SZÁBO K: HBAg and acute intermittent porphyria. *Lancet*, 1974; 1: 934.
- 55 COPEMAN PWM: Porphyria. Successful treatment by alkalisation of urine with sodium bicarbonate assessed by experimental suction blister apparatus. *Br J Dermatol*, 1970; 82: 385.
- 56 EDITORIAL: Differential diagnosis of the hepatic porphyrias. *Br Med J*, 1975; 4: 725.
- 57 BLUM J, ATSMON A: Reduction of porphyrin excretion in porphyria variegata by propanolol. *S Afr Med J*, 1976; 50: 898.
- 58 EDITORIAL: Treatment of acute hepatic porphyria. *Lancet*, 1978; 1: 1024.
- 59 BONKOWSKY HL, TSCHUDY DP: Hazard of Propanolol in treatment of acute porphyria. *Br Med J*, 1974; 4: 47.
- 60 KRISTENSEN BO: Beta-blocker withdrawal syndrome. *Lancet*, 1979; 1: 554.

- 61 EVALUATIONS OF DRUG INTERACTIONS. 2.^a Ed. da American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 114 e 355, 1976.
- 62 WITH TK: Toxic porphyria after treatment with sulfonal and trional. *S Afr J Lab Clin Med*, (Special Issue), 1971; 17: 133.
- 63 DHAR GJ, BOSSENMAIER I, CARDINAL R e COLS: Transitory renal failure following rapid administration of a relatively large amount of Hematin in a patient with acute intermittent porphyria in clinical remission. *Acta Med Scand*, 1978; 203: 437.
- 64 McCOLL KEL, THOMPSON GT, MOORE MR, GOLDBERG A: Haematin therapy and leucocyte delta-aminolevulinic-acid-synthase activity in prolonged attack of acute porphyria. *Lancet*, 1979; 1: 133.
- 65 PETERSON A, BOSSENMAIER I, CARDINAL R, WATSON CJ: Hematin treatment of acute porphyria. Early remission of an almost fatal relapse. *JAMA*, 1976; 235: 520.
- 66 PIERACH CA, WATSON CJ: Treatment of acute hepatic porphyria. *Lancet*, 1978; 1: 1361.
- 67 WATSON CJ, PIERACH CA, BOSSENMAIER I, CARDINAL R: Postulated deficiency of hepatic heme and repair by hematin infusions in the «inducible» hepatic porphyrias. *Proc Natl Acad, Sci USA*, 1977; 74: 2118.
- 68 GERLIS LS: Acute intermittent porphyria on withdrawal of oral contraceptives. *J Int Med Res*, 1978; 6: 255.
- 69 GOLDSWAIN PR, EALES L: The oral contraceptive Norinyl-1 in porphyria. *S Afr J Lab Clin Med*, (Special Issue), 1971; 17: 111.
- 70 SORENSEN AWS, WITH TK: Persistent paresis after porphyric attacks. *S Afr J Lab Clin Med*, (Special Issue), 1971; 17: 101.

Pedido de separatas: J. Mascarenhas Araújo
Serviço de Medicina I
Hospital de Santa Maria
1600 Lisboa, Portugal