

PORFIRIAS

- ✓ INTRODUÇÃO
- ✓ Porfirias são distúrbios metabólicos, cada uma corresponde a deficiência de uma das enzimas da via de síntese da proteína HEME.
- ✓ 8 tipos de porfiria com 8 enzimas podendo estar modificadas.

- ✓ CLASSIFICACOES
- ✓ Hepáticas e eritropoieticas.
- ✓ Cutâneas e não cutâneas.
- ✓ Agudas e não agudas.

- ✓ CUTANEAS
- ✓ 6 cutaneas e 2 não cutâneas. É mais fácil decorar as não cutâneas.
 - Porfiria Cutanea Tarda
 - Protoporfiria Eritropoietica
 - Porfiria Variegata
 - Coproporfiria Hereditaria
 - Porfiria Eritropoietica Congenita
 - Porfiria Hepatoeritropoietica
- ✓ NÃO CUTANEAS
 - Porfiria aguda intermitente
 - Porfiria por deficiência de ALA desidratase

- ✓ AGUDAS
- ✓ 4 agudas e 4 não agudas. Das agudas, 2 são as não cutâneas.
 - Porfiria aguda intermitente
 - Porfiria por deficiência de ALA desidratase
 - Porfiria Variegata
 - Coproporfiria Hereditaria
- ✓ NÃO AGUDAS
 - Porfiria cutânea tarda
 - Protoporfiria eritropoietica
 - Porfiria eritropoietica congênita
 - Porfiria hepatoeritropoietica

- ✓ EPIDEMIOLOGIA
- ✓ Raras, ocorrem em todas as raças e ambos os sexos. Prevalência de 0,5-10 para 100.000 hab.

- ✓ PATOGENESE
- ✓ Mutações nos genes da 2ª a 8ª enzima da via de síntese da HEME.

- ✓ Levam ao acúmulo patológico e a excreção mensurável de porfirina e ou precursores das porfirinas como resultado de disfunção enzimática.
- ✓ Exceto pela porfiria cutânea tarda adquirida, todas as porfirias são hereditárias.
- ✓ Uroporfirina, coproporfirina e proroporfirina absorvem luz intensamente na banda de Soret (400-410 nm), entrando em estado de excitação. Estas porfirinas transferem essas energias para moléculas de oxigênio, criando espécies reativas.
- ✓ O dano celular e tecidual resulta da formação do singlet de oxigênio reativo, radicais livres e da subsequente peroxidacao dos lipídeos e cross linking de proteínas. O tipo de dano celular depende da solubilidade e distribuição tecidual das porfirinas.
- ✓ **Uro e copro e protoporfirinas solúveis em água** vão causar bolhas – como visto na maioria das porfirias cutâneas – PCT, porfiria variegata e coproporfiria hereditária. Hidrofílicas levam a bolhas.
- ✓ **Protoporfirinas lipofílicas** levam a sensação de queimação após exposição a LUV, acompanhado de eritema e edema, como na protoporfiria eritropoietica. Lipofílicas causam sensação de queimação.

- ✓ ATAQUE PORFIRICO AGUDO
- ✓ A porfiria aguda intermitente e porfiria por deficiência de ALA D não estão associadas a achados cutâneos. As suas enzimas disfuncionais estão logo no começo da cadeia de síntese do HEME e seus substratos **não são fototóxicos**.
- ✓ Essas duas junto com a variegata e coproporfiria hereditária (agudas) podem levar a ataques agudos neurológicos com risco de vida. ALA e porfobilinogenio são excretados em abundancia pelo fígado durante esses ataques, e são extremamente neurotóxicos.
- ✓ Tbm podemos ter circunstancias semelhantes em envenenamento por fungos, anemia hemolítica sideroblástica, deficiência de ferro, IR, colestase, doença hepática e hemorragia gastrointestinal.
- ✓ Fotossensibilidade so foi documentada entretanto em alguns casos de anemia sideroblástica.

PORFIRIAS NÃO AGUDAS

- ✓ **PORFIRIA CUTANEA TARDA**
- ✓ Mais comum, começa com 20 anos de vida, raro antes da puberdade. Diminuição da atividade catalítica da 5ª enzima – ***uroporfirinogenio-descarboxilase***.
- ✓ Tem 3 tipos – PCT 1, 2, e 3.
- ✓ MANIFESTACOES CUTANEAS
- ✓ Fotossensibilidade, fragilidade da pele, bolhas, erosões, crostas, milia e cicatrizes em áreas expostas. Hiperpigmentacao pos inflamatória, hipertricrose, alopecia cicatricial, modificações morfeaformes e esclerodermoides.
- ✓ Bolhas hemorrágicas e milias, bolhas rotas, cicatrizes, alterações esclerodermoides. Hipertricrose.
- ✓ IFD – IgG ao redor dos vasos. Veias superficiais tem depósitos de IgG.

- ✓ AP – bolha subepidérmica, sem conteúdo inflamatório. Bolha livre de células e veias superficiais espessadas. Chamam atenção para essas alterações chamadas corpos de caterpila – corpo em lagarta próximos da epiderme. O mais importante é bolha subepidérmica sem nada dentro. Há espessamento dos vasos em coloração especial, ao PAS não dá para ver. Cicatrizes esclerodermiformes. As vezes vemos cristais de uroporfirina que são amarronzados - mas não é sempre que vemos.
- ✓ BIOQUIMICA
- ✓ Sangue negativo.
- ✓ Urina – secreção aumentada de **uroporfirina** e **porfirinas heptacarboxiladas, coproporfirina**.
- ✓ Fezes – **isocoproporfirina** – exclusivo de PCT e porfíria hepatoeritropoietica.
- ✓ Clínica de porfíria variegata é idêntica a PCT, então vamos medir as porfirinas no sangue, urina e fezes para diferenciar.
- ✓ A urina após horas de exposição a UV torna-se avermelhada para marrom sob a luz de Wood. Sob fonte de luz UVA – rosa a vermelha. (antigamente era usado para dx, hoje usamos os exames).
- ✓ FATORES PRECIPITANTES
 - Álcool, estrógenos, barbitúricos, fenilhidrazida, derivados fenólicos, hidrocarbonetos policlorinados e hemodialise.
 - Insuficiência renal
 - Hepatite C
 - HIV
 - Mutação hereditária específica dos genes C282Y e H63D no gene HFE associado a hemocromatose clássica.
- ✓ Epidermolise bolhosa adquirida e PCT – na PCT não tem conteúdo dentro da bolha – geralmente essa é a diferença.
- ✓ Pacientes com PCT tem maior risco de carcinoma hepatocelular.
- ✓ **PROTOPORFIRIA ERITROPOIÉTICA**
- ✓ AD, deficiência da 8ª enzima – ferroquelatase, 2ª maior incidência das porfirias cutâneas. Começa com 1 a 4 anos, aparecimento tardio é extremamente raro.
- ✓ CLINICA
- ✓ Fotossensibilidade, com ardor, queimação e prurido da área fotoexposta, segue-se de eritema, petequias e cicatriz tipo cera, principalmente no nariz, bochechas, dorso das mãos, o alívio é obtido apenas com água.
- ✓ Cicatrizes deprimidas de escoriação, dano actínico severo. Há cicatrizes que lembram velas nas dobras interdigitais. Há espessamento nas regiões interfalangianas.
- ✓ Geralmente quando pegamos um PAS há aparência muito mais dramática da microvasculatura do que na PCT. Temos as células de Kupffer com pigmento amarronzado de porfirinas que formam esses depósitos.
- ✓ BIOQUIMICA
- ✓ Protoporfirina nos eritrócitos, plasma, fezes e outros tecidos, mas na urina há níveis normais!!!

- ✓ 20% dos eritrócitos de uma amostra de sangue podem ter fluorescência não homogênea (envenenamento por chumbo também faz isso).
- ✓ Maior preocupação é desenvolvimento de colestase causando dano hepático e insuficiência hepática.
- ✓ **PORFIRIA ERITROPOIETICA CONGENITA**
- ✓ Chamada de **Doença de Gunther**.
- ✓ AR, 150 casos relatados, ocorre na infância e 1ª década de vida e há diminuição da 4ª enzima – uroporfirinogenio sintetase.
- ✓ CLINICA
- ✓ Logo após o nascimento há fotossensibilidade grave com bolhas, erosões, escoriações e ulcerações. Seguem cicatrizes extensas e deformidades, principalmente nas mãos. Há perda de sobrancelhas e cílios, mutilação das cartilagens (nariz).
- ✓ Anormalidades ósseas e dentarias, ***anemia hemolítica, hepatoesplenomegalia, hidropsia fetal intrauterina.***
- ✓ *Anemia hemolítica é fundamental para dx de Doença de Gunther – é a única das porfirias com anemia hemolítica.*
- ✓ Alterações ósseas, cicatrizes, coloração amarronzada dos dentes – usuários e meta-anfetamina tbm tem dentes marrons.
- ✓ Há bastante dano actinico, lesões crotosas nas bochechas, nariz e ao redor da boca.
- ✓ BIOQUIMICA
- ✓ Sangue – uro e coproporfirina.
- ✓ Urina – uroporfirina I e coproporfirina I.
- ✓ Fezes – coproporfirina I.

*ATE AQUI:

Protoporfiria eritropoietica → fotossensibilidade, espessamento das falanges com aspecto de cera de vela, níveis normais na urina.

Porfíria eritropoietica congenita → mutilação de cartilagens, alteração dentaria, anemia hemolítica, dente amarronzado. Urina, sangue e fezes tem porfirinas. Doença de Gunther.

Porfíria cutânea tarda → não tem nada no sangue. Uro e coproporfirinas urinarias, isocoproporfirinas nas fezes.

- ✓ **PORFIRIA HEPATOERITROPOIETICA**
- ✓ Variante homozigota da PCT familiar. Raríssima, 25 casos na literatura.
- ✓ Atividade de urodescarboxilase alterada.
- ✓ CLINICA

- ✓ Há urina escura nas fraldas, fotossensibilidade cutânea grave, associada com bolhas, prurido, hipertricose, hiperpigmentação e cicatrizes esclerodermia like – lembra porfiria eritropoietica congênita sem distúrbios hematológicos.
- ✓ Há mistura de PCT com porfiria eritropoietica congênita. Há sensibilidade, há bolhas, hiperpigmentação, hipertricose, esclerodermia like, urina escura e casos que quase simulam porfiria eritropoietica congênita, **mas não há distúrbio hematológico.**
- ✓ PCT + PEC (porfiria eritropoietica congênita) – distúrbio hematológico (macete).
- ✓ BIOQUIMICA
- ✓ Urina – uroporfirina e porfirina hexa-carboxilada
- ✓ Fezes – coproporfirina e isocorproporfirina
- ✓ Eritrócitos – protoporfirinas queladas ao zinco.

- ✓ DIAGNOSTICOS DIFERENCIAS DAS PORFIRIAS NÃO AGUDAS
- ✓ Porfiria Cutanea Tarda → outras porfirias com bolhas – formas leves de porfiria eritropoietica congênita, porfiria hepatoeritropoietica, porfiria variegata e coproporfirina hereditária, EBA, pseudoporfirina, eritema polimorfo a luz, farmacodermia bolhosa, dermatite fototóxica, hidroa vacciniforme. Ou seja, o que tem bolha e fotossensibilidade.
- ✓ Protoporfirina eritropoietica → lembrar que há fotossensibilidade, então faz dx diferencial com doenças que fazem fotossensibilidade – urticaria solar, dermatite de contato fotoalérgica ou fototóxica, farmacodermia, erupção polimorfa a luz, hidroa vacciniforme, lipoidoproteinose (esta última só ocorre em MMII, não é comum em outros locais).
- ✓ Porfiria Eritropoietica Congenita → outras porfirias – porfiria hepatoeritropoietica, formas homocigotas de porfiria variegata, porfiria cutânea tarda (formas leves de PEC sem distúrbio hematológico).
- ✓ Porfiria Hepatoeritropoietica → PEC e formas graves de PCT (as que formam elas – já que são PCT + PEC – distúrbio hematológico).

- ✓ **PSEUDOPORFIRIA**
- ✓ IRC, hemodiálise, câmaras de bronzeamento, uso de AINE, plaxix, antibióticos e retinoides.
- ✓ Púrpura, escoriações, algumas vesículas tensas agrupadas, bolhas hemorrágicas, algumas erosões e milias.
- ✓ AP – bolhas subepidérmica e leve espessamento e hialinização do depósito nos vasos.

- ✓ TRATAMENTO
- ✓ PORFIRIA CUTANEA TARDA
- ✓ Fotoproteção da Banda de Soret (400 a 410nm que leva a excitação das porfirias) – então tem que ter protetor físico – ***óxido de zinco e dióxido de titânio***, evitar álcool, estrogênio, flebotomia com retirada de 500ml de sangue a cada 2 semanas – indicados naqueles com acúmulo de ferro. Diminuindo os níveis de ferro, melhoramos a síntese do HEME, isso se dá porque o acúmulo de ferro induz a inibição da atividade da UROD – deve-se tomar cuidado para não induzir anemia.

- ✓ Meta terapêutica – ferritina no limite mínimo normal de 25microgramas-dl, diminuir saturação de transferrina em 15%, hemoglobina 11-12g-dl. Ocorre resolução da fragilidade da pele em 6 a 9 meses e bolhas em 2 a 3 meses. A normalização das porfirinas urinarias ocorre em 12 meses. Deve-se interromper o tratamento.
- ✓ Dexferroxamina – leva a resultado mais rápido pq quela o ferro, mas é caro e precisa de bomba de infusão subcutâneo.
- ✓ Remissão por flebotomia leva a remissão da doença por 2 anos.
- ✓ Cloroquina ou hidroxicloroquina em doses baixas – cloroquina 125mg 2x por semana ou hidroxicloroquina 200mg 2x por semana. Há aumento da excreção de porfirinas e inibição de sua síntese. Há remissão após 6-9 meses e o tratamento pode ser combinado com flebotomia. Hidroxicloroquina 200mg 2x por semana – pode ser usado mas a remissão é menor (**o sulfato de cloroquina é mais indicado**). Nessa dose baixa não ocorre hepatopatia aguda ou retinopatia.
- ✓ Pacientes preferíveis para flebotomia que respondem pouco a cloroquina – homozigotos para a mutação Cys282Tyr(2) e cirrose hepática por hepatite C. a remissão induzida por cloroquina dura 2 anos, pacientes renais crônicos quando portadores de anemia ou quando incapazes de excretar cloroquina acaba não sendo uma boa indicação.

- ✓ PROTOPORFIRIA ERITROPOIETICA
- ✓ Suplemento de beta caroteno para reduzir fotossensibilidade pq é antioxidante e neutraliza radicais livres. Mas nada é bom.
- ✓ Reacao aguda – anti-histaminicos e analgésicos são pouco eficazes. Água fresca, ambiente escuro e ventiladores são fundamentais. Pacientes com doença hepática podem se beneficiar do uso de **colestiramina**, que protege da hepatotoxicidade da porfirina.

- ✓ PORFIRIA ERITROPOIETICA CONGENITA
- ✓ Fotoprotecao, beta caroteno pode ser útil, transfusões sanguíneas diminuem a síntese de porfirina e fotossensibilidade. A administração de **deferoxamina** pode reduzir a sobrecarga de ferro. Se faz necessário na hipertransfusão. Hidroxiureia pode ser útil.
- ✓ Esplenectomia diminui hemólise mas efeito é temporário.
- ✓ Transplantes de células tronco ou TMO – tratamento de escolha em formas graves.

- ✓ PORFIRIA HEPATOERITROPOIETICA
- ✓ Não tem tratamento específico.

PORFIRIAS AGUDAS

- ✓ ATAQUE PORFIRICO AGUDO - O que as caracteriza principalmente são os ataques porfíricos agudos – dor em cólica, náuseas e vômitos, obstipação, taquicardia, hipertensão, ataques epilépticos, paralisia e tetraplegia, psicose aguda.

- ✓ Pode simular abdômen agudo e até evento isquêmico. O quadro neurológico é o que mais caracteriza.
- ✓ CLINICA
- ✓ Porfiria Variegata e Coproporfiria Hereditaria apresentam sinais e sintomas indistinguíveis da PCT. São chamadas de porfirias neurocutâneas.
- ✓ A Porfiria Intermitente Aguda e Porfiria por deficiência de ALA D não possuem achados cutâneos.

- ✓ **PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA**
- ✓ Das agudas é a mais comum – deficiência de porfobilinogeno deaminase, aparece após a puberdade e no ataque há níveis elevados de ALA e porfobilinogeno (apenas no ataque).

- ✓ **PORFIRIA VARIEGATA**
- ✓ AD, deficiência da 7ª enzima (protoporfirinogeno oxidase). Acomete a 2ª década de vida, quadro clínico variável e os sintomas cutâneos e neuropsiquiátricos podem ocorrer separados ou simultâneos.
- ✓ Quadro cutâneo idêntico a PCT e neurológico idêntico a porfiria aguda intermitente.
- ✓ Mesmas bolhas, cicatrizes, milia – igual PCT.

- ✓ BIOQUIMICA (de ambas)
- ✓ Urina – ALA e porfobilinogeno elevados nos ataques e normais nas remissões.
- ✓ Fezes – perfil encontrado também nas remissões. Protoporfirina, coproporfirina, protoporfirina mais aumentada que coproporfirina.

- ✓ **COPROPORFIRIA HEREDITARIA**
- ✓ Extremamente rara, AD, deficiência da 6ª enzima coproporfirinogeno oxidase, sintomas semelhantes a porfiria variegata.
- ✓ ***Fezes com coproporfirina maior que protoporfirina.***

- ✓ PORFIRIA POR DEFICIENCIA DE ALA DEHIDRATASE
- ✓ 10 casos descritos, sintomas neurológicos semelhantes a porfiria aguda intermitente.

- ✓ DIAGNOSTICOS DIFERENCIAIS DAS PORFIRIAS AGUDAS
- ✓ Depende do quadro apresentado – porfiria variegata e coproporfirina hereditária, na presença de lesões cutâneas são idênticos aos da PCT.
- ✓ Ataque – diferencial com doenças do TGI, neurológicas e psiquiátricas como neuropatias periféricas, abdômen agudo e infecções virais.

- ✓ TRATAMENTO
- ✓ Fotoproteção, não melhora flebotomia e não recomendamos antimaláricos que podem causar ataques agudos.

- ✓ Beta caroteno, cataxantina e UVB-NB podem ser uteis. Se houver obstrução biliar – tratar a obstrução.
- ✓ TRATAMENTO DOS ATAQUES
- ✓ 5% de mortalidade, identificação das drogas precipitantes, monitoração em UTI. Tratamento da dor abdominal e náusea com analgésicos opioides, prometazina e ondasetron.
- ✓ Administração de heme como arginato de heme ou hematina que diminui a hiperprodução de porfirina por bloqueio da atividade da ala sintetase.

QUESTOES

- 1) Menino de 8 anos, há 4 anos ardência nas mãos e antebraços ao sol. Pele dos braços com cicatrizes, assim como nariz e região malar. Cicatrizes das mãos com áreas de espessamento. Pensar que começou com 4 anos. Tem historia de fotossensibilidade, cicatrizes e nas mãos há áreas de espessamento (pingo de vela). Ele tem protoporfiria eritropoietica, então tem protoporfirina aumentada no plasma e hemácias e não tem na urina.
- 2) Homem de 45 anos, há 6 meses surtos de bolhas hemorrágicas no dorso das mãos, com milia. Pele da face com hiperpigmentação, hipertricose da causa de supercílios. É de se esperar que tenha porfiria cutânea tarda – uro e coproporfirina elevadas na urina e nas fezes há isocoproporfinas. A fluorescência de hemácias só tem na protoporfiria. A protoporfirina aumentada no plasma é na protoporfiria. A coproporfirina aumentada no plasma é na Porfiria eritropoietica Congenita.
- 3) Qual das porfirias não apresenta manifestação de fotossensibilidade – temos que pensar nas que não tem manifestação cutânea (porfiria água intermitente e deficiência de ALA D);
- 4) Na PCT observam-se lesões vesicobolhosas em áreas fotoexpostas com cicatrizes atroficas e milia. Há hipertricose de aparecimento mais crônico.
- 5) Na porfiria eritropoietica ocorrem anormalidades ósseas e dentarias, anemia hemolítica, hepatoesplenomegalia e hidropsia fetal.
- 6) Cloroquina VO em doses baixas – indicada na PCT. No LES usamos altas doses.
- 7) Na PCT pode ter hipertricose, fonicolise, alopecia cicatricial.
- 8) Na PCT há depósito de IgG, IgM, IgA e C3 e fibrinogênio na ZMB e paredes vasculares.
- 9) Drogas que mais desencadeiam PCT – barbitúricos, fenilhidrazida e estrogênios. Álcool e derivados fenólicos tbm.
- 10) PCT há bolha subepidérmica sem conteúdo inflamatório. PCT é mais frequente a adquirida (75%). No tratamento da porfiria hepática crônica é importante a proibição de drogas hepatotóxicas, sangria periódica e proteção solar, podendo-se administrar cloroquina. Ela ocorre por defeito da uroporfirinogenio I sintetase no fígado, hemácias e fibroblastos e não apresentam acometimento cutâneo.
- 11) PCT – isocoproporfirina pode ser presente nas fezes. Há mais uroporfinas do que que coproporfinas (relação 3:1), as porfirinas podem ser detectadas na urina e nas fezes, mas não no plasma. Há deficiência da atividade da urodescarboxilase no fígado.