

## ATUALIZAÇÃO DA PRÁTICA CLÍNICA AGA NO DIAGNÓSTICO E MANEJO DAS PORFIRIAS HEPÁTICAS AGUDAS: Revisão de Especialistas

[Bruce Wang 1](#), [Herbert L Bonkovsky 2](#), [José K Lim 3](#), [Manisha Balwani 4](#)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36642627/>

Epub 2023 13 de janeiro.

PMID: 36642627

PMCID: [PMC10335308](#)

DOI: [10.1053/j.2022.11.034](#)

Texto integral em [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(22\)01356-7/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(22)01356-7/fulltext)

### Abreviações utilizadas neste artigo:

[AHP](#) (porfiria hepática aguda),  
[AIP](#) (porfiria aguda intermitente),  
ALA (ácido δ-aminolevulínico),  
[ALAD](#) (porfiria por deficiência de desidratase do ácido 5-aminolevulínico),  
[DRC](#) (doença renal crônica),  
[TFGe](#) (taxa de filtração glomerular estimada),  
[CHC](#) (carcinomahepatocelular),  
[HCP](#) (coproporfiria hereditária),  
[HMBS](#) (hidroximetilbilano sintase),  
[PAKD](#) (doença renal associada à porfiria),  
[PBG](#) (porfobilinogênio),  
[VP](#) (porfiria variegada)

Porfirias são doenças hereditárias na via de biossíntese do heme.

O heme é uma molécula essencial que realiza uma ampla gama de funções necessárias para a vida aeróbica. É sintetizado através de 8 etapas enzimáticas, e mutações que levam a atividade parcialmente defeituosa nas enzimas de síntese de heme resultam nas 8 porfirias hereditárias.

Os sintomas são devidos aos intermediários específicos que se acumulam antes da etapa enzimática defeituosa.

As porfirias hepáticas agudas (AHPs) incluem porfiria aguda intermitente (AIP), porfiria variegada (VP), coproporfiria hereditária (HCP) e porfiria por deficiência de 5-aminolevulínico desidratase (ALAD) ([Tabela 1](#)).

Apresentam sintomas neuroviscerais agudos devido ao acúmulo anormal dos precursores da porfirina δ-ácido aminolevulínico (ALA) e porfobilinogênio (PBG).

Clinicamente, apresentam-se com dor abdominal aguda intensa, náuseas, vômitos, constipação, fraqueza muscular, neuropatia, taquicardia e hipertensão.

Quatro porfirias adicionais apresentam-se primariamente com sintomas cutâneos e não são discutidas nesta revisão.

### PORFIRIAS AGUDAS:

A porfiria aguda intermitente é o tipo mais comum de AHP, com uma prevalência estimada de pacientes com sintomas de aproximadamente 1 em 100.000.

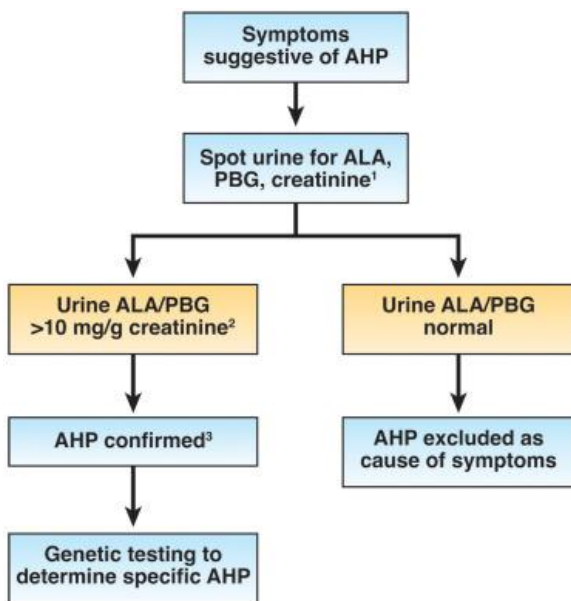
A apresentação clínica principal envolve ataques de dor intensa, geralmente abdominal e generalizada, sem sinais peritoneais ou anormalidades em imagens transversais.

Os ataques agudos ocorrem principalmente em mulheres em idade fértil.

A AHP deve ser considerado na avaliação de todos os pacientes, especialmente de mulheres com idade entre 15 e 50 anos com dor abdominal intensa recorrente não atribuível a causas comuns.

**Os testes de triagem de escolha incluem porfobilinogênio urinário aleatório e ácido  $\delta$ -aminolevulínico corrigido para creatinina.**

**Todos os pacientes com elevações no porfobilinogênio urinário e/ou no ácido  $\delta$ -aminolevulínico devem, inicialmente, ser presumidos como portadores de AHP.**



<sup>1</sup>Urine total porphyrins are not recommended as a screening test for AHP. Testing is most informative if done while patients are symptomatic.

<sup>2</sup>If only ALA is elevated, check lead level and urine organic acids to rule out lead poisoning and hereditary tyrosinemia.

<sup>3</sup>If clinically indicated, treatment for symptoms with hemin should be started promptly once AHP diagnosis is confirmed.

### ATENÇÃO!!!

- 1- Teste de Porfirinas NÃO é recomendado como triagem/diagnóstico para porfiria aguda!
- 2- Se os testes quantitativos de PBG e ALA estiverem elevados, uma porfiria aguda estará confirmada.
- 3- Se PBG e ALA estiverem normais, a porfiria aguda estará excluída como causa dos sintomas.
- 4- Se somente o ALA estiver elevado verifique o nível de chumbo e os ácidos orgânicos na urina para descartar intoxicação por chumbo e tirosinemia hereditária.

**5- Se confirmado o diagnóstico e se clinicamente indicado, o tratamento com hemina deve ser iniciado prontamente.**

**6- Um teste genético vai determinar a mutação familiar.**

Os pilares do manejo incluem a descontinuação de drogas e produtos químicos porfirinogênicos, administração de dextrose oral ou intravenosa e hemina intravenosa e uso de analgésicos e antieméticos (seguros).

**O tipo da AHP pode ser confirmado, após o tratamento inicial, por testes genéticos para variantes patogênicas nos genes HMBS, CPOX, PPOX e ALAD.**

A AHP também está associada a sintomas crônicos e risco a longo prazo de hipertensão arterial sistêmica, doença renal e hepática crônica e carcinoma hepatocelular.

Pacientes com crises agudas recorrentes (4 ou mais por ano) devem ser considerados para terapia profilática com hemina intravenosa ou givosiran subcutâneo.

O transplante de fígado é curativo e reservado para pacientes com sintomas intratáveis que falharam em outras opções de tratamento.

#### **DECLARAÇÕES DE CONSENSOS DE MELHORES PRÁTICAS:**

##### CONSELHOS DE MELHORES PRÁTICAS 1:

Mulheres com idade entre 15 e 50 anos com dor abdominal intensa inexplicada e recorrente sem uma etiologia clara após uma investigação inicial devem ser consideradas para triagem de um AHP.

##### CONSELHOS DE MELHORES PRÁTICAS 2:

**O diagnóstico inicial de AHP deve ser feito por testes bioquímicos medindo ácido  $\delta$ -aminolevulínico, porfobilinogênio e creatinina em uma amostra de urina aleatória.**

##### CONSELHOS DE MELHORES PRÁTICAS 3:

**O teste genético deve ser usado para confirmar o diagnóstico de AHP em pacientes com teste bioquímico positivo.**

##### CONSELHOS DE MELHORES PRÁTICAS 4:

Ataques agudos de AHP que são graves o suficiente para exigir internação hospitalar devem ser tratados com hemina intravenosa, administrada diariamente, de preferência em uma veia central de alto fluxo.

##### CONSELHOS DE MELHORES PRÁTICAS 5:

Além da hemina intravenosa, o manejo de ataques agudos de AHP deve incluir controle da dor, antieméticos, controle da hipertensão arterial sistêmica, taquicardia e hiponatremia e hipomagnesemia, se presentes.

##### CONSELHOS DE MELHORES PRÁTICAS 6:

Os pacientes devem ser aconselhados a evitar gatilhos identificáveis que possam precipitar ataques agudos, como álcool e medicamentos porfirinogênicos.

#### CONSELHOS DE MELHORES PRÁTICAS 7:

A terapia profilática com heme ou givosiran, administrada em ambiente ambulatorial, deve ser considerada em pacientes com crises recorrentes (4 ou mais por ano).

#### CONSELHOS DE MELHORES PRÁTICAS 8:

O transplante hepático para AHP deve ser limitado a pacientes com sintomas intratáveis e qualidade de vida significativamente reduzida refratários à farmacoterapia.

#### CONSELHOS DE MELHORES PRÁTICAS 9:

Os doentes com AHP devem ser monitorizados anualmente quanto à doença hepática.

#### CONSELHOS DE BOAS PRÁTICAS 10:

Pacientes com AHP, independentemente da gravidade dos sintomas, devem ser submetidos à vigilância para carcinoma hepatocelular, a partir dos 50 anos, com ultrassonografia hepática a cada 6 meses.

#### CONSELHOS DE MELHORES PRÁTICAS 11:

Pacientes com AHP em tratamento devem ser submetidos à vigilância para doença renal crônica anualmente com creatinina sérica e taxa de filtração glomerular estimada.

#### CONSELHOS DE MELHORES PRÁTICAS 12:

Os pacientes devem ser aconselhados sobre as complicações crônicas e de longo prazo da AHP, incluindo neuropatia, doença renal crônica, hipertensão e carcinoma hepatocelular, e necessidade de monitoramento em longo prazo.

Descritores: Ácido 5-aminolevulínico; Ácido 5-aminolevulínico sintase; Heme; Porfobilinogênio; Porfíria; Porfirinas.

Métodos: Esta revisão de especialistas foi encomendada e aprovada pelo Comitê de Atualizações de Prática Clínica do Instituto da Associação Americana de Gastroenterologia (AGA) e pelo Conselho de Administração da AGA para fornecer orientação oportuna sobre um tópico de alta importância clínica para os membros da AGA, e passou por revisão interna por pares pela CPUC e revisão por pares externos por meio de procedimentos padrão de Gastroenterologia. Essas declarações de Conselhos de Melhores Práticas (BPA) foram elaboradas a partir de uma revisão da literatura publicada e da opinião de especialistas. Como revisões sistemáticas não foram realizadas, essas declarações de BPA não carregam classificações formais da qualidade da evidência ou da força das considerações apresentadas.

Copyright © 2023 Os Autores. Publicado por Elsevier Inc. Todos os direitos reservados.

[Isenção de responsabilidade do PubMed](#)

#### Declaração de conflito de interesses

Os autores divulgam o seguinte: Bruce Wang recebeu apoio de ensaios clínicos (para a instituição) da Alnylam e da Mitsubishi-Tanabe, e honorários pela participação em conselhos consultivos da Alnylam, Mitsubishi-Tanabe e Disc Medicine. Herbert L. Bonkovsky recebeu apoio de ensaios clínicos (para a instituição) da Alnylam, Genkyotex, Gilead Sciences e Intercept Pharma, Mitsubishi-Tanabe e honorários pela participação em conselhos consultivos da Alnylam, Disc Medicine, Eiger Biopharma, Mitsubishi-Tanabe e Protagonist Therapeutics. Joseph K. Lim recebeu apoio à pesquisa (para a instituição) da Allergan, Celgene, Genfit, Gilead, Intercept, Pfizer e Viking. Manisha Balwani recebeu apoio de ensaios clínicos (para a instituição) da Alnylam e da Mitsubishi-Tanabe e honorários pela participação em conselhos consultivos da Alnylam, Mitsubishi-Tanabe e Disc medicine.

## Referências

- Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porfíria. *N Engl J Med* 2017; 377:862–872. - [PubMed](#)
- Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porfirias. *Lancet* 2010; 375(9718):924–937. - [PubMed](#)
- Doss M, von Tieperman R, Schneider J, et al. Novo tipo de porfíria hepática com defeito da porfobilinogênio sintase e manifestação clínica aguda intermitente. *Klin Wochenschr* 1979; 57:1123–1127. - [PubMed](#)
- Doss MO, Stauch T, Gross U, et al. O terceiro caso de porfíria de Doss (deficiência de delta-amino-ácido levulínico desidratase) na Alemanha. *J Herdar Metab Dis* 2004; 27:529–536. - [PubMed](#)
- Thunell S, Holmberg L, Lundgren J. Porfíria aminolaevulinato desidratase na infância. Um estudo clínico e bioquímico. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25:5–14. - [PubMed](#)
- Porfíria delta-aminolevulinato desidratase (ALAD): o primeiro caso na América do Norte com duas novas mutações ALAD. *Mol Genet Metab* 2006; 87:329–336. - [PubMed](#)
- Langlet H, Schmitt C, Grange T, et al. De um modelo dominante a um modelo oligogênico de herança com modificadores ambientais na porfíria aguda intermitente. *Hum Mol Genet* 2018; 27:1164–1173. - [PubMed](#)
- Chen B, Solis-Villa C, Hakenberg J, et al. Porfíria aguda intermitente: patogenicidade prevista das variantes da HMBS indica penetrância extremamente baixa da doença autossômica dominante. *Hum Mutat* 2016; 37:1215–1222. - [PMC](#) - [PubMed](#)
- Wang B, Ventura P, Takase K-I, et al. Carga de doença em pacientes com porfíria hepática aguda: experiência do estudo ENVISION de fase 3. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:327. - [PMC](#) - [PubMed](#)
- EXPLORE: um estudo prospectivo, multinacional, de história natural de pacientes com porfíria hepática aguda com ataques recorrentes. *Hepatologia* 2020; 71:1546–1558. - [PMC](#) - [PubMed](#)
- Simão A, Pompilus F, Querbes W, et al. Perspectiva do paciente sobre porfíria aguda intermitente com crises frequentes: uma doença com manifestações intermitentes e crônicas. *Paciente* 2018; 11:527–537. - [PMC](#) - [PubMed](#)
- Naik H, Stoecker M, Sanderson SC, et al. Experiências e preocupações de pacientes com crises recorrentes de porfíria hepática aguda: um estudo qualitativo. *Mol Genet Metab* 2016; 119:278–283. - [PMC](#) - [PubMed](#)
- Peoc'h K, Manceau H, Karim Z, et al. Carcinoma hepatocelular em porfirias hepáticas agudas: uma espada de Dâmoçles. *Mol Genet Metab* 2019; 128:236–241. - [PubMed](#)
- Sardh E, Andersson DEH, Henrichson A, et al. Precusores de porfirinas e porfirinas em três pacientes com porfíria aguda intermitente e doença renal terminal sob diferentes regimes terapêuticos. *Célula Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2009; 55:66–71. - [PubMed](#)
- Paleta N, Mami I, Schmitt C, et al. Alta prevalência e potenciais mecanismos de doença renal crônica em pacientes com porfíria aguda intermitente. *Rim Int* 2015; 88:386–395. - [PubMed](#)
- Sardh E, Harper P, Balwani M, et al. Estudo de fase 1 de uma terapia de interferência de RNA para porfíria aguda intermitente. *N Engl J Med* 2019; 380:549–558. - [PubMed](#)
- Sardh E, Wahlin S, Björnstedt M, et al. Alto risco de câncer primário de fígado em uma coorte de 179 pacientes com porfíria hepática aguda. *J Herdar Metab Dis* 2013; 36:1063–1071. - [PubMed](#)
- Andant C, Puy H, Bogard C, et al. Carcinoma hepatocelular em pacientes com porfíria hepática aguda: frequência de ocorrência e fatores relacionados. *J Hepatol* 2000; 32:933–939. - [PubMed](#)
- Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, et al. Porfirias agudas nos EUA: características de 108 indivíduos do consórcio de porfirias. *Sou J Med* 2014; 127:1233–1241. - [PMC](#) - [PubMed](#)
- Níveis urinários de ácido delta-aminolevulínico (ALA) na intoxicação por chumbo. I. Método modificado para a determinação rápida do ácido delta-aminolevulínico urinário utilizando colunas de cromatografia de permuta iônica descartáveis. *Arch Environ Saúde* 1967; 15:53–59. - [PubMed](#)
- Zhang J, Yasuda M, Desnick RJ, et al. Método de LC-EM/MS para quantificação específica, sensível e simultânea de ácido 5-aminolevulínico e porfobilinogênio. *J Cromatografia B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2011; 879:2389–2396. - [PMC](#) - [PubMed](#)
- Benton CM, Couchman L, Marsden JT, et al. Quantificação direta e simultânea de ácido 5-aminolaevulínico e porfobilinogênio em soro ou plasma humano por interação hidrofílica, cromatografia líquida-pressão atmosférica, ionização química/espectrometria de massas em tandem. *Cromatografia Biomed* 2013; 27:267–272. - [PubMed](#)

Pierach CA, Cardeal R, Bossenmaier I, et al. Comparação dos testes de Hoesch e Watson-Schwartz para porfobilinogênio urinário. *Clin Chem* 1977; 23:1666–1668. - [PubMed](#)

Marsden JT, Rees DC. Excreção urinária de porfirinas, porfobilinogênio e ácido delta-aminolaevulínico após um ataque de porfiria aguda intermitente. *J Clin Pathol* 2014; 67:60–65. - [PubMed](#)

Andersson C, Thunell S, Floderus Y, et al. Diagnóstico de porfiria aguda intermitente no norte da Suécia: uma avaliação da análise de mutações e métodos bioquímicos. *J Estagiário Med* 1995; 237:301–308. - [PubMed](#)

Kauppinen R, Von und zu Fraunberg M. Estudos moleculares e bioquímicos da porfiria aguda intermitente em 196 pacientes e seus familiares. *Clin Chem* 2002; 48:1891–1900. - [PubMed](#)

Whatley SD, Mason NG, Woolf JR, et al. Estratégias diagnósticas para porfirias agudas autossômicas dominantes: análise retrospectiva de 467 pacientes não aparentados encaminhados para análise mutacional do gene HMBS, CPOX ou PPOX. *Clin Chem* 2009; 55:1406–1414. - [PubMed](#)

Oift RJ, Meissner PN. Uma análise de 112 ataques porfíricos agudos na Cidade do Cabo, África do Sul: evidências de que a porfiria aguda intermitente e a porfiria variegada diferem em suscetibilidade e gravidade. *Medicina (Baltimore)* 2005; 84:48–60. - [PubMed](#)

Tratamento da porfiria hepática aguda com hematina. *J Hepatol* 1988; 6:1–7. - [PubMed](#)

Stein JA, Tschudy DP. Porfiria aguda intermitente. Estudo clínico e bioquímico de 46 pacientes. *Medicina (Baltimore)* 1970; 49:1–16. - [PubMed](#)

Bonkowsky HL, Tschudy DP, Collins A, et al. Repressão da superprodução de precursores de porfirina na porfiria aguda intermitente por infusões intravenosas de hematina. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971; 68:2725–2729. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Lamon JM, Frykholm BC, Hess RA, et al. Terapia com hematina para porfiria aguda. *Medicina (Baltimore)* 1979; 58:252–269. - [PubMed](#)

Watson CJ, Pierach CA, Bossenmaier I, et al. Deficiência postulada de heme hepático e reparo por infusões de hematina nas porfirias hepáticas "induzíveis". *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977; 74:2118–2120. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Anderson KE, Bonkowsky HL, Bloomer JR, et al. Reconstituição da hematina para infusão intravenosa. *Ann Estagiária Med* 2006; 144:537–538. - [PubMed](#)

Handschin C, Lin J, Rhee J, et al. Regulação nutricional da biossíntese hepática de heme e porfiria através do PGC-1 $\alpha$ . *Cela* 2005; 122:505–515. - [PubMed](#)

Eales L, Dowdle EG, Sweeney GD. O ataque porfírico agudo. I. O distúrbio eletrolítico do ataque porfírico agudo e o possível papel do ácido delta-aminolaevulínico. *S Afr Med J* 1971:89–97. - [PubMed](#)

Meersseman W, Cassiman D, Goossens W, et al. Uma causa incomum de síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético. *Acta Clin Belg* 2008; 63:277–280. - [PubMed](#)

Hahn M, Gildemeister OS, Krauss GL, et al. Efeitos de novas medicações anticonvulsivantes sobre a síntese de porfirinas em cultura de células hepáticas: implicações potenciais para pacientes com porfiria aguda. *Neurologia* 1997; 49:97–106. - [PubMed](#)

Yasuda M, Lin G, Chen B, et al. Camundongos homocigotos hidroximetilbilano sintase knock-in fornecem informações patogênicas sobre os graves comprometimentos neurológicos presentes na porfiria aguda intermitente dominante homocigótica humana. *Hum Mol Genet* 2019; 28:1755–1767. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Barreda-Sanchez M, Buendía-Martínez J, Glover-López G, et al. Alta penetrância da porfiria aguda intermitente em uma população espanhola de mutação fundadora e genótipo CYP2D6 como fator de suscetibilidade. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:59. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Yasuda M, Chen B, Desnick RJ. Avanços recentes na genética da porfiria: herança, penetrância e heterogeneidade molecular, incluindo novos genes modificadores/causadores. *Mol Genet Metab* 2019; 128:320–331. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Yasuda M, Erwin AL, Liu LU, et al. Transplante hepático para porfiria aguda intermitente: estudos bioquímicos e patológicos do fígado explantado. *Mol Med* 2015; 21:487–495. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Schmitt C, Lenglet H, Yu A, et al. Ataques recorrentes de porfiria hepática aguda: papel principal da resposta inflamatória crônica no fígado. *J Estagiário Med* 2018; 284:78–91. - [PubMed](#)

Schulenburg-Brand D, Gardiner T, Guppy S, et al. Uma auditoria do uso de análogos da gonadotrofina para prevenir sintomas agudos recorrentes em pacientes com porfiria aguda no Reino Unido. *JIMD Rep* 2017; 36:99–107. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Kuo HC, Lin CN, Tang YF. Infusão profilática de arginato heme para porfiria aguda intermitente. *Frente Farmacol* 2021;12:712305. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Yarra P, Fausto D, Bennett M, et al. Benefícios da terapia profilática com heme na porfiria aguda intermitente grave. *Mol Genet Metab Rep* 2019;19:100450. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al. Estudo de fase 3 de givosiran terapêutico de RNAi para porfiria aguda intermitente. *N Engl J Med* 2020; 382:2289–2301. - [PubMed](#)

Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA. FDA aprova givosiran para porfiria hepática aguda. Atualizado em 20 de novembro de 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-appro...> Acesso em XXXX.

Chan A, Liebow A, Yasuda M, et al. Desenvolvimento pré-clínico de uma terapêutica de RNAi ALAS1 subcutâneo para tratamento de porfirias hepáticas utilizando quantificação de RNA circulante. *Mol Ther Ácidos Nucleicos* 2015; 4:e263. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Majeed CN, Ma CD, Xiao T, et al. Destaque para o givosiran como opção de tratamento para adultos com porfiria hepática aguda: design, desenvolvimento e local na terapia. *Droga Des Devel Ther* 2022; 16:1827–1845. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Ventura P, Bonkovsky HL, Gouya L, et al. Eficácia e segurança do givosiran na porfiria hepática aguda: análise interina de 24 meses do estudo randomizado de fase 3 ENVISION. *Fígado Int* 2022; 42:161–172. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Poli A, Schmitt C, Moulouel B, et al. Givosiran na porfiria aguda intermitente: uma abordagem de medicina personalizada. *Mol Genet Metab* 2022; 135:206–214. - [PubMed](#)

Downman JK, Gunson BK, Mirza DF, et al. O transplante hepático para porfiria aguda intermitente é complicado por uma alta taxa de trombose da artéria hepática. *Transpl Fígado* 2012; 18:195–200. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Singal AK, Parker C, Bowden C, et al. Transplante hepático no manejo da porfiria. *Hepatologia* 2014; 60:1082–1089. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Soonawalla ZF, Orug T, Badminton MN, et al. Transplante hepático como cura da porfiria aguda intermitente. *Lancet* 2004; 363(9410):705–706. - [PubMed](#)

Lissing M, Nowak G, Adam R, et al. Transplante de fígado para porfiria aguda intermitente. *Transpl Fígado* 2021; 27:491–501. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Al-Samkari H, Patel AA, Schiano TD, et al. Recorrência de porfiria aguda intermitente após transplante hepático. *Ann Estagiária Med* 2019; 170:904–905. - [PubMed](#)

Bylesjo I, Wikberg A, Andersson C. Aspectos clínicos da porfiria aguda intermitente no norte da Suécia: um estudo de base populacional. *Scand J Clin Lab Invest* 2009; 69:612–618. - [PubMed](#)

Innala E, Andersson C. Rastreamento de carcinoma hepatocelular na porfiria aguda intermitente: seguimento de 15 anos no norte da Suécia. *J Estagiário Med* 2011; 269:538–545. - [PubMed](#)

Balwani M, Wang B, Anderson KE, et al. Porfirias hepáticas agudas: recomendações para avaliação e manejo a longo prazo. *Hepatologia* 2017; 66:1314–1322. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Andersson C, Bjersing L, Lithner F. A epidemiologia do carcinoma hepatocelular em pacientes com porfiria aguda intermitente. *J Estagiário Med* 1996; 240:195–201. - [PubMed](#)

Saberí B, Naik H, Overbey JR, et al. Carcinoma hepatocelular em porfirias hepáticas agudas: resultados do estudo longitudinal do U.S. Porphyrias Consortium. *Hepatologia* 2021; 73:1736–1746. - [PubMed](#)

Lissing M, Vassiliou D, Floderus Y, et al. Risco de câncer primário de fígado em pacientes com porfiria hepática aguda: um estudo de coorte pareado de 1244 indivíduos. *J Estagiário Med* 2022; 291:824–836. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Baravelli CM, Sandberg S, Aarsand AK, et al. Porfiria hepática aguda e risco de câncer: um estudo de coorte de abrangência nacional. *J Estagiário Med* 2017; 282:229–240. - [PubMed](#)

Paleta N, Karras A, Thervet E, et al. Porfiria e doenças renais. *Clin Rim J* 2018; 11:191–197. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Tchernitchko D, Tavernier Q, Lamoril J, et al. Uma variante do transportador peptídico 2 prediz a gravidade da doença renal associada à porfiria. *J Am Soc Nefrol* 2017; 28:1924–1932. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Lazareth H, Poli A, Bignon Y, et al. Declínio da função renal com pequeno RNA interferente silenciando aminolevulínico sintase 1 (ALAS1). *Rim Int Rep* 2021; 6:1904–1911. - [PMC](#) - [PubMed](#)

Lazareth H, Talbi N, Kamar N, et al. O transplante renal melhora os desfechos clínicos da porfiria aguda intermitente. *Mol Genet Metab* 2020; 131:259–266. - [PubMed](#)