

## PROTOCOLO/DIRETRIZ TERAPEUTICA - PORFIRIAS AGUDAS

### Adaptação a partir de “Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento das Porfirias Agudas”

Karl E. Anderson, MD; Joseph R. Bloomer, MD; Herbert L. Bonkovsky, MD; James P. Kushner, MD; Claus A. Pierach, MD; Neville R. Pimstone, MD; e Robert J. Desnick, PhD, MD

As Porfirias agudas são doenças genéticas bem definidas da biossíntese do heme caracterizadas por crises agudas e graves de sintomas neurológicos inespecíficos. Apesar de as enzimas específicas e os defeitos genéticos envolvidos já terem sido identificados, o diagnóstico e o tratamento destas quatro alterações apresentam ainda importantes desafios, por seus sintomas e sinais mimetizarem os de outras situações mais comuns.

As porfirias agudas correspondem a quatro tipos de alterações na via de biossíntese do heme, responsáveis por crises graves de sintomas neuro-viscerais que mimetizam muitas outras condições médicas e psiquiátricas agudas.

O atraso no diagnóstico e tratamento das crises agudas de Porfíria aguda pode ser fatal ou, então, causar lesões neurológicas prolongadas ou irreversíveis.

### VISÃO GERAL SOBRE AS PORFIRIAS AGUDAS

Porfirias agudas são erros inatos da biossíntese do heme .

Cada uma das porfirias resulta da atividade deficiente de uma enzima diferente da via de biossíntese do heme. As porfirias são classificadas como hepáticas ou eritrocitárias, dependendo de onde a maior parte dos intermediários da biossíntese do heme provem e se acumulam no fígado ou nos eritrócitos em desenvolvimento. São também classificadas como agudas e cutâneas, com base nas suas principais manifestações clínicas. Das cinco porfirias hepáticas, quatro apresentam-se caracteristicamente como crises agudas de manifestações neurológicas, daí a designação porfirias agudas, um termo que não descreve completamente as características clínicas, que podem ser prolongadas e crônicas.

### Características das quatro porfirias agudas

Doença	Herança	Enzima deficiente	Localização intracelular	Atividade enzimática (% normal)	Mutações conhecidas	Locus genético
Porfíria aguda intermitente (PAI)	Autossômica dominante	Porfobilinogênio desaminase	citossólica	50	277	11q23.3
Coproporfíria hereditária (CPH)	Autossômica dominante	Coproporfirinogênio oxidase	Mitocondrial	50	36	3q12
Porfíria Variegata	Autossômica dominante	Protoporfirinogênio oxidase	Mitocondrial	50	120	1q22
Porfíria deficiente em ALA(PDA)	Autossômica recessiva	ALA-desidratase	Citossólica	5	7	9q34

A prevalência conjunta destas doenças é de aproximadamente 5 casos por 100.000 pessoas.

As principais manifestações das porfirias agudas são neurológicas. Elas se desenvolvem durante a vida adulta, são mais comuns em mulheres e são tratadas por métodos que restabelecem a homeostasia do heme.

A Porfíria variegata, e menos comumente a coproporfíria hereditária, podem também causar lesões bolhosas crônicas em regiões da pele expostas ao sol, que são idênticas as da Porfíria cutânea tarda, uma condição menos frequente, sem manifestações neuropáticas.

Além dos sinais e sintomas neurológicos altamente variáveis, as porfirias agudas distinguem-se de outras porfirias por causa da frequente superprodução dos precursores de porfirina, Ácido delta aminolevulínico, ALA (um aminoácido) e Porfobilinogênio, PBG (um pirrol). Esta característica bioquímica, em especial, é importante para o diagnóstico laboratorial e tem implicações na patogênese das manifestações neurológicas. Quanto as porfirinas (tetrapirroles) estão também aumentadas, sua medição tem pouco valor para o diagnóstico inicial porque também encontram-se aumentadas (na urina, nas fezes, nos eritrócitos ou no plasma) em várias outras condições médicas.

### Características clínicas comuns:

A tabela abaixo relaciona as características clínicas mais comuns na Porfíria aguda intermitente, que são idênticas as outras porfirias agudas.

Sintomas e sinais	Incidência estimada (%)	Comentários
<b>Gastrointestinais</b>		
Dor abdominal	85-90	Geralmente dor abdominal contínua (por horas ou dias), mal localizada, podendo ser espástica. Origem neurológica e raramente acompanhada por sinais peritoneais, febre ou leucocitose.
Vômito	43-88	Náuseas e vômitos frequentemente acompanham a dor abdominal
Obstipação	48-84	Pode ser acompanhada de paresia vesical
Diarréia	5-12	
<b>Neurológicas</b>		
Dor nas extremidades, costas, peito, pescoço ou cabeça	50-70	A dor pode começar no peito ou nas costas e migrar para o abdome. Dor nas extremidades indica envolvimento de inervação sensorial, com perda sensorial objetiva em 10 a 40% dos casos.
Paresia	42-68	Pode ocorrer precoce ou tardiamente em uma crise grave. A fraqueza muscular geralmente inicia nas extremidades proximais em vez de nas distais e mais frequentemente nas extremidades superiores do que nas inferiores
Paralisia respiratória	9-20	Precedida de neuropatia motora periférica progressiva e paresia
Sintomas mentais	40-58	Podem variar desde pequenas alterações do comportamento até agitação, confusão, alucinação e depressão.
Convulsões	10-20	Uma manifestação neurológica central da porfíria ou devido a hiponatremia, que normalmente resulta da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético ou de depleção de sódio
<b>Cardiovasculares</b>		
Taquicardia	28,64-85	Pode justificar o uso de tratamento para controlar o ritmo cardíaco, se sintomática.
Hipertensão arterial sistêmica	36-55	Pode exigir tratamento durante as crises agudas e algumas vezes, torna-se crônica.

### **Fatores de exacerbação:**

A maior parte dos fatores que levam a exacerbação das porfirias agudas, incluindo muitos fármacos, aumentam a demanda de heme hepático (particularmente enzimas do citocromo P450) e induzem a ALA sintetase.

Hormônios endógenos particularmente progesterona, são importantes e podem explicar em parte porque as crises são mais comuns em mulheres e durante a fase luteínica do ciclo menstrual. A gravidez normalmente é bem tolerada, mas aumenta as crises em algumas mulheres.

Fumar, aumenta as enzimas hepáticas do citocromo P 450 e provavelmente a síntese do heme, associa-se a crises mais frequentes.

O stress metabólico induzido por infecções ou cirurgias, e possivelmente o stress psicológico podem levar a exacerbações.

A ocorrência de crises deve-se geralmente aos efeitos aditivos de vários fatores desencadeantes, incluindo alguns ainda desconhecidos.

### **Alguns dos principais fármacos considerados Não seguros nas Porfirias Agudas**

Alcól

Barbitúricos #

Carbamazepina #

Carisoprodol #

Clonazepam ( em altas doses)

Danazol#

Diclofenaco e possivelmente outros AINES #

Ergots

Estrogênios @

Etchlorvinol#

Glutetimida#

Griseofulvina#

Mefenitoína

Meprobamato ( também mebutamato e Tybutamale)

Metiprilon

Metoclopramida#

Fenitoina#

Primidona #

Progesterona e progestinas sintéticas #

Pirazinamida #

Pirazolonas ( aminopirina e antipirina)

Rifampicina#

Succinamida ( etosuximida e metosuximida)

Sulfonamida#

Ácido valpróico #

# Porfiria está citada em contra-indicação: advertência, precaução ou efeito adverso nas bulas destes medicamentos nos EUA.

@ estrogênios tem sido considerados prejudiciais, principalmente devido a experiência de combinações estrogênio-progestina e por exarcebarem a porfiria cutânea tarda. Embora as evidências que possam exacerbar as porfirias agudas sejam fracas, devem ser usadas com precaução. Baixas doses de estrogênio transdérmico têm sido usadas seguramentes para prevenir os efeitos colaterais dos análogos de GRH (hormônio liberador de gonadotrofina) em mulheres com crises cíclicas.

## QUANDO SUSPEITAR DE UMA CRISE DE PORFIRIA

Qualquer paciente com sintomas relevantes destas situações, particularmente dor abdominal, quando a avaliação inicial não apontar outra causa. Embora um único sintoma característico possa levar ao diagnóstico, sintomas adicionais em um paciente com dor abdominal devem aumentar a suspeita de porfiria aguda, por exemplo urina escura ou avermelhada, episódio novo de hipertensão, hiponatremia, fraqueza muscular proximal, dor associada com a fase luteínica do ciclo menstrual, uso recente de medicamentos que se saiba exarcebarem porfiria, dieta hipocalórica ou baixa em carboidratos.

Nenhum sinal ou sintoma é universal e 5 a 10% dos pacientes podem não apresentar as características mais comuns: dor abdominal e taquicardia.

A história familiar pode não ser reveladora porque a maioria dos portadores do traço, em famílias afetadas, são assintomáticos. Entretanto, pacientes com dor abdominal ou outros achados sugestivos e uma história familiar de porfiria aguda devem ser testados imediatamente.

Por ser o erro diagnóstico de porfirias muito comum, o médico não deve assumir que a história de porfiria de um paciente ou familiar seja precisa. Os resultados de laboratório que serviram como base para o diagnóstico inicial devem ser revistos. Se não estiverem disponíveis, o paciente deve ser submetido a um novo teste, antes de se administrar a hemina.

Recomenda-se que os pacientes com diagnóstico estabelecido de porfiria usem braceletes de alerta médico, carreguem cartões de alerta médico e mantenham registros que incluam resultados de laboratório para informar os profissionais de saúde de sua condição.

Crises recorrentes em um paciente com porfiria aguda estabelecida geralmente são semelhantes ao longo do tempo e são largamente diagnosticados na área clínica. “Reconfirmações” bioquímicas não são necessárias e o tratamento deve ser iniciado imediatamente, depois da exclusão de outras causas para os sintomas (por exemplo, pancreatite e apendicite).

## TESTES BIQUÍMICOS:

O nível de porfobilinogênio está substancialmente aumentado (20-200 mg/l) em pacientes com crises de porfiria aguda intermitente, coproporfiria hereditária e porfiria variegata. Recomenda-se o teste rápido inicial para o nível de porfobilinogênio urinário para diagnosticar estas porfirias agudas mais comuns, durante ou próximo ao período de sintomas. O teste inicial para um aumento substancial dos níveis de porfobilinogênio urinário poderá falhar no diagnóstico de porfiria aguda apenas em pacientes que já estejam recebendo hemina por baixar rapidamente o ALA e o porfobilinogênio, nos raros pacientes com porfiria ALA-desidratase, os quais tem aumento de ALA, mas não de porfobilinogênio e em alguns casos de coproporfiria hereditária e porfiria variegata, porque o aumento dos níveis de ALA pode ser mais transitório do que na porfiria aguda.

A maioria dos testes para o porfobilinogênio, um pirrol incolor, baseia-se na formação de um pigmento violeta com o reagente de Ehrlich (pdimetilaminobenzaldeído).

Durante uma crise de porfiria aguda intermitente, a excreção urinária de porfobilinogênio é geralmente de 220 a 880  $\mu\text{mol/d}$  (20-200 mg/d) (valores de referência típicos 0 a 18  $\mu\text{mol/d}$  (0-4 mg/dl)). Excreção de ALA (em  $\mu\text{mol/d}$  (MG/dl)) é aproximadamente a metade desta quantia (faixa de referência de 0 a 53  $\mu\text{mol/d}$  (0 a 7 mg/dl)) uma vez que o peso molecular do ALA é a metade do peso do porfobilinogênio.

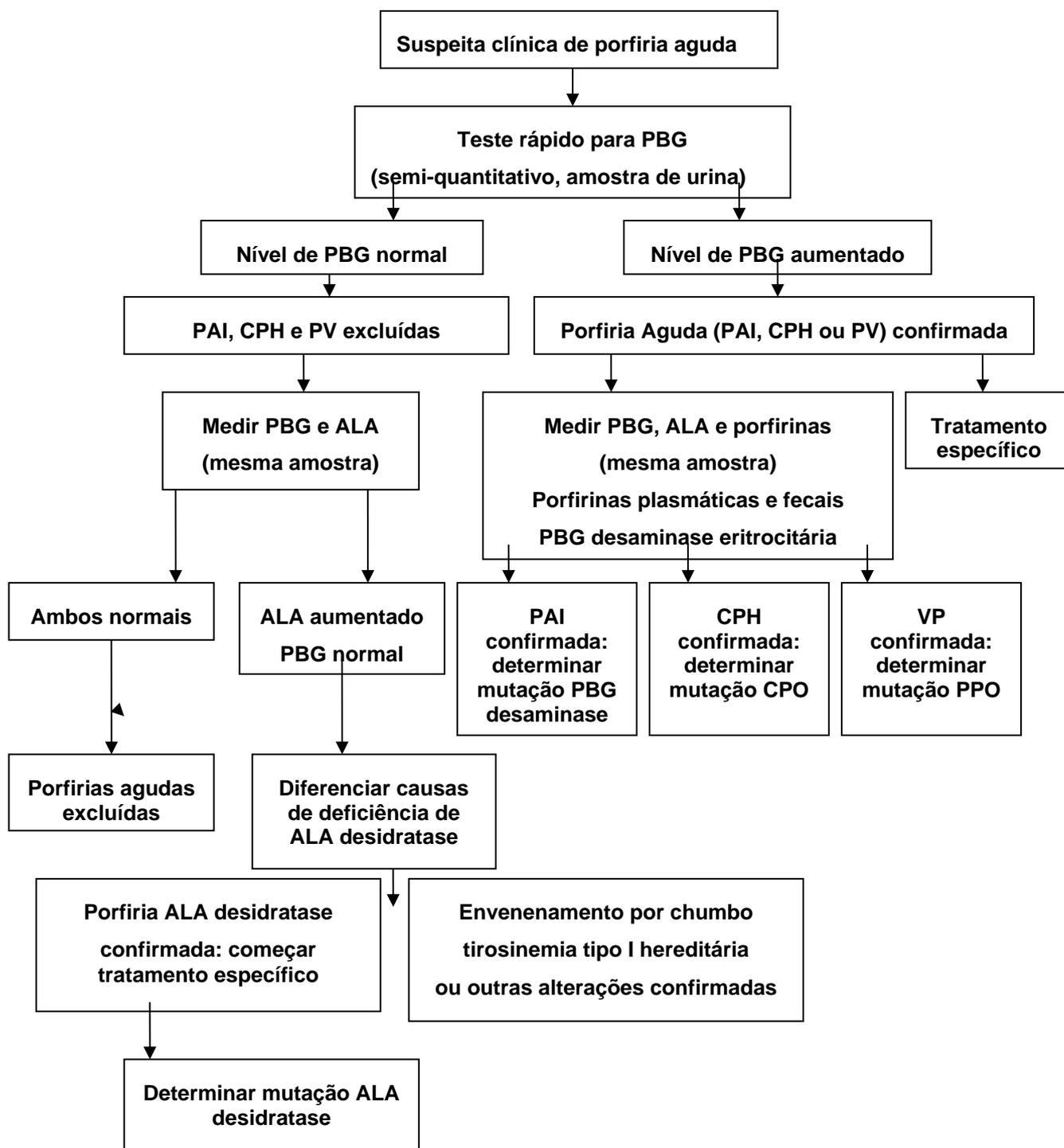
Após a recuperação de uma crise de porfiria aguda intermitente os níveis de ALA e porfobilinogênio geralmente permanecem aumentados , exceto imediatamente após o tratamento com hemina ou em latência prolongada.

A identificação da Porfiria ALA-desidratase requer a medição dos níveis de ALA e porfirina urinários, uma vez que o nível de Porfobilinogênio não se encontra significativamente aumentado.

Uma amostra simples de urina deverá ser refrigerada ou congelada sem aditivos e protegida da luz para a subsequente determinação quantitativa de ALA , porfobilinogênio e porfirina total ( que pode detectar coproporfiria hereditária ou porfiria variegata, quando os níveis de ALA e porfobilinogênio tenham já diminuído para valores próximos do normal).

Em pacientes com disfunção renal considerável, os níveis de ALA e porfobilinogênio podem ser medidos no soro. Se o nível de porfobilinogênio está aumentado , testes de segunda linha irão determinar a disfunção precisa do metabolismo da porfirina, embora o tratamento, que é o mesmo, independente do tipo de porfiria, não possa ser atrasado em função da espera dos resultados. Se somente o nível de ALA estiver substancialmente aumentado, deve-se distinguir entre Porfiria ALA desidratase e outras causas de deficiência de ALA –desidratase antes de se iniciar o tratamento.

Avaliação laboratorial recomendada para pacientes com sintomas sugestivos de porfiria aguda, indicando como o diagnóstico é estabelecido ou excluído por testes bioquímicos e quando o tratamento específico deve ser iniciado



## **CONFIRMAÇÃO BIOQUÍMICA DO TIPO DE PORFIRIA AGUDA**

Porfiria aguda intermitente, porfiria variegata e coproporfira hereditária são prontamente diferenciadas, especialmente quando clinicamente ativas, por um grupo de teste de segunda linha que inclui a medição da atividade da porfobilinogênio desaminase eritrocitária, assim como os níveis de porfirina urinários, plasmáticos e fecais, medidos com amostras coletadas antes de se iniciar tratamento com hemina.

Portanto, amostras de urina e fezes são adequadas para testes de segunda linha.

Enfatiza-se que confiar em testes de segunda linha não garante o diagnóstico inicial em pacientes com doença aguda antes do tratamento porque falham em sensibilidade, especificidade ou ambos. Os níveis de porfirinas urinárias podem estar aumentados, por exemplo, em muitas condições não relacionadas à porfiria. A coproporfirina é a porfirina predominante na urina normal, mas é também excretada parcialmente na bile. Mesmo uma pequena disfunção hepática pode diminuir a excreção biliar e assim aumentar a excreção urinária de coproporfirina. Portanto, coproporfirina urinária nem sempre significa um distúrbio na síntese do heme.

Um aumento substancial no nível de ALA com nível normal de porfobilinogênio normal sugere Porfiria ALA-desidratase. Entretanto, avaliações adicionais são necessárias para excluir outras causas de deficiência de ALA-desidratase, particularmente envenenamento por chumbo e tirosinemia tipo I hereditária, que pode produzir sintomas semelhantes aos da porfiria aguda. A Porfiria ALA-desidratase deve ser confirmada usando-se ambos os métodos: enzimático e molecular.

## **TESTES ENZIMÁTICOS E DE DNA**

Recomenda-se a medição da atividade enzimática e o teste de DNA para ajudar a confirmar o tipo de porfiria aguda e para possibilitar a identificação de familiares assintomáticos, porém em risco.

## **TRATAMENTO DE SUPORTE E SINTOMÁTICO**

A hospitalização pode ser necessária para a avaliação e tratamento da dor grave, náuseas e vômitos, para a administração de líquidos, eletrólitos, glicose e hemina intravenosa, e para vigilância estreita de desequilíbrios de eletrólitos e complicações neurológicas.

As medicações tomadas pelo paciente devem ser revistas imediatamente e aquelas indicadas como sendo prejudiciais devem, se possível, ser interrompidas.

Analgésicos narcóticos são geralmente necessários para a dor abdominal e doses baixas a moderadas de uma fenotiazina estão indicadas para náusea, vômito e ansiedade e agitação.

A sobrecarga de carboidratos fornece um reforço nutricional, tem algum efeito repressivo sobre a ALA sintetase hepática e foi o tratamento padrão para crises agudas durante muitas décadas. Embora menos eficaz do que a hemina, a sobrecarga de carboidratos pode bastar para crises suaves em pacientes com exigências narcóticas baixas e sem hiponatremia ou paresia. Sacarose, polímeros de glicose, alimentos ricos em carboidratos podem ser dados aos pacientes sem distensão abdominal ou íleo e que podem tolerar tratamento oral. O regime intravenoso padrão é glicose a 10% para um total de pelo menos 300 g diários. Quantidade de até 500 g diárias podem ser mais eficazes. Entretanto, grandes volumes de glicose a 10% podem aumentar o risco de hiponatremia.

Embora ainda controverso, o uso via oral da cimetidina, quando o tratamento com hemina não estiver disponível, na dose de 400 mg (duas vezes ao dia) aparenta ser útil em crises de porfiria por inibição da rota metabólica da P-450, podendo evitar o stress hepático que leva ao aumento dos precursores do heme. Durante a crise aguda, pode-se usar dose de ataque de 300 mg, EV, durante 3 a 4 dias, uma vez ao dia, com lenta infusão (8 horas). Não sendo possível o uso EV, há a possibilidade de administração via oral, na dose de 400 a 800 mg, enquanto o paciente estiver em crise.

Casos graves ou prolongados devem ser tratados com hemina e podem também aumentar as necessidades do suporte nutricional.

Taquicardia e hipertensão arterial sistêmica podem ser tratadas cautelosamente com bloqueadores adrenérgicos, mas podem ser perigosos em pacientes com hipovolemia, nos quais a secreção aumentada de catecolaminas pode ser um importante mecanismo compensatório.

As convulsões difíceis de tratar porque quase todos os medicamentos anti-convulsionantes podem exacerbar uma crise. Gabapentina e provavelmente vigabatrina, podem ser dados com segurança e benzodiazepinas são também relativamente seguras.

Uma correção cuidadosa da hiponatremia e hipomagnesemia são importantes, particularmente quando estas condições estão associadas a convulsões.

## **TRATAMENTO COM HEMINA**

A Hemina intravenosa direciona-se ao processo fisiopatológico de base, reprimindo a atividade hepática da ALA sintetase, desta forma fazendo diminuir a superprodução de ALA e porfobilinogênio.

A Hemina intravenosa administrada nas doses de 3 a 4 mg/kg de peso corporal por dia é na maior parte captada pelo fígado, podendo pelo menos transitoriamente reabastecer o estoque de heme esgotado que regula a síntese da ALA sintetase. Não pode ser dada oralmente porque é catabolizada pela heme oxigenase durante a absorção intestinal.

O tratamento com hemina deve ser iniciado cedo para a maioria das crises agudas. Embora haja recomendação para uma tentativa inicial com glicose intravenosa, a hemina é o tratamento preferido. A glicose é claramente menos eficaz e está recomendada somente para as crises leve e sem paresia. A hemina disponível nos EUA como hidróxi-heme (hematina) liofilizada para reconstituição com água estéril imediatamente antes da infusão, foi aprovado pela FDA para crises de porfiria aguda.

Outra preparação de hemina, heme arginato, é mais estável em solução, mas não está disponível nos EUA.

Existem somente estas duas heminas disponíveis no mercado. No Brasil, está em fase de aprovação o heme arginato, com o nome comercial de Normosang

Recomenda-se que esta hemina liofilizada seja reconstituída com albumina humana para aumentar sua estabilidade. Produtos de degradação formam-se rapidamente in vitro quando a hemina liofilizada é reconstituída com água estéril, conforme recomendado em bula. Estes produtos da degradação aderem às células endoteliais, plaquetas e fatores de coagulação causando em efeito anticoagulante transitório, e frequentemente, flebite no local da infusão. A flebite pode ser grave e comprometer o acesso venoso com a administração repetida.

Outros efeitos colaterais incomuns da hemina incluem febre, dor, mal estar, hemólise.

A experiência indica que a hemina pode ser administrada com segurança durante a gravidez.

Os pacientes devem ser monitorizados de perto durante a terapia para verificação da ocorrência de complicações e sinais de progressão da porfiria aguda, como desequilíbrio eletrolítico, manifestações psiquiátricas agudas, fraqueza muscular, retenção urinária e íleo.

A melhora clínica é rápida, normalmente dentro de 1 a 2 dias, quando a terapêutica com hemina é iniciada precocemente numa crise.

Mesmo quando uma neuropatia grave é contida pelo tratamento, a recuperação completa pode levar meses ou demorar por muito mais tempo.

A hemina é raramente eficaz para os sintomas crônicos que persistem entre as crises.

## **RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO E SEGUIMENTO**

A prevenção de crises futuras requer instrução do paciente e identificação de fatores precipitantes.

É importante evitar álcool, cigarro e medicamentos que possam induzir exacerbações e manter alimentação adequada.

Os usos de braceletes e de cartões de alerta médico na carteira podem ajudar a notificar os profissionais de saúde numa emergência e garantir que medicamentos considerados não seguros não sejam administrados aos pacientes nas emergências.

Alguns pacientes têm crises frequentes mesmo depois dos fatores de exacerbação terem sido removidos, possivelmente por causa de genes modificadores não identificados ou de fatores precipitantes ambientais ou endógenos. Estes pacientes devem ser avaliados por um nutricionista e devem seguir uma dieta bem balanceada com calorias suficientes para manter o peso.

Análogos de GRH ( gonadotropin –releasing hormone-hormônio liberador de Gonadotrofina) pode ser altamente eficaz para mulheres com crises cíclicas frequentes, quando os sintomas são confinados à fase luteínica do ciclo menstrual. O tratamento deve ser começado nos primeiros dias de um ciclo e se as crises forem impedidas por vários meses, estrogênio ( dados na forma de adesivos de baixa dosagem) pode impedir os sintomas de menopausa. Recomenda-se um exame ginecológico e determinações de densitometria óssea a cada 6 meses durante o tratamento. Em necessidade contínua pode-se avaliar a cada 1 ou 2 anos, parando-se o tratamento.

A gravidez aumenta os níveis de progesterona, um potente indutor da biossíntese do heme no fígado, não obstante seja bem tolerada na maioria das mulheres com porfiria aguda.

Crises recorrentes não cíclicas são as vezes impedidas por infusões semanais ou quinzenais de hemina.

O tratamento frequente com hemina apresenta o risco teórico de sobrecarga de ferro ( 100 mg de hemina contém 8 mg de ferro). Portanto os níveis de ferritina sérica devem ser monitorados.

Em exemplos raros selecionados de doença sintomática grave, sem remissão, o transplante de fígado pode ser considerado.

Doença renal em estágio terminal pode em parte resultar de hipertensão arterial sistêmica crônica e sua progressão pode ser retardada por um controle efetivo da pressão arterial.

Vários estudos populacionais retrospectivos na Escandinávia encontraram mortalidade de 60 a 70 vezes maior por carcinoma hepatocelular entre pacientes com Porfiria aguda , quando comparada às taxas nacionais combinadas por idade e sexo. Então assim como em outras doenças que predispõe ao carcinoma de fígado, monitorizações periódicas dos níveis de alfa-feto-proteína no soro e estudos de imagens parecem convenientes.

É importante que se identifique depressão crônica e risco de suicídio em pacientes com crises frequentes ou sintomas crônicos, o que deve alertar para a busca de apoio psiquiátrico precoce e tratamento eficaz da dor.

## MELHORANDO O PROGNÓSTICO

As taxas de fatalidade decorrentes de crises de porfiria aguda variavam de 10-52% antes de 1970. A melhora do prognóstico a partir desta data pode ser atribuída a um melhor diagnóstico, tratamento e prevenção, disponibilidade de hemina( introduzida em 1971), identificação de portadores com risco genético e redução do uso de medicamentos prejudiciais, tais como barbituratos e sulfonamidas.

Estudos tem estimado que a mortalidade em pacientes que experimentaram crises agudas de porfiria é três vezes maior do que na população geral, com a maioria de mortes ocorrendo durante as crises agudas, ainda com o diagnóstico e tratamentos atrasados frequentemente contribuindo.

## Referências

1. **Anderson K, Sassa S, Bishop D, Desnick R.** Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, Childs B, Kinzler K, Vogelstein B, eds. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001:2991-3062.
2. **Bonkovsky HL, Barnard GF.** Diagnosis of porphyric syndromes: a practical approach in the era of molecular biology. *Semin Liver Dis.* 1998;18:57-65. [PMID: 9516679]

3. **Bonkowsky HL, Tschudy DP, Collins A, Doherty J, Bossenmaier I, Cardinal R, et al.** Repression of the overproduction of porphyrin precursors in acute intermittent porphyria by intravenous infusions of hematin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68:2725-9. [PMID: 5288250]
4. **Stein JA, Tschudy DP.** Acute intermittent porphyria. A clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine (Baltimore).* 1970;49:1-16. [PMID: 4907358]
5. **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 U S A.* 1977;74:2118-20. [PMID: 266732]
6. **Watson CJ, Pierach CA, Bossenmaier I, Cardinal R.** Use of hematin in the acute attack of the "inducible" hepatic porphyrias. *Adv Intern Med.* 1978;23: 265-86. [PMID: 343541]
7. **Lamon JM, Frykholm BC, Hess RA, Tschudy DP.** Hematin therapy for acute porphyria. *Medicine (Baltimore).* 1979;58:252-69. [PMID: 449661]
8. **Pierach CA, Bossenmaier I, Cardinal R, Weimer M, Watson CJ.** Hematin therapy in porphyric attacks. *Klin Wochenschr.* 1980;58:829-32. [PMID: 7453089]
9. **Doss M, Verspohl F.** The "glucose effect" in acute hepatic porphyrias and in Review The Acute Porphyrias **448** 15 March 2005 *Annals of Internal Medicine* Volume 142 • Number 6 [www.annals.org](http://www.annals.org) experimental porphyria. *Klin Wochenschr.* 1981;59:727-35. [PMID: 7253546]
10. **Pierach CA.** Hematin therapy for the porphyric attack. *Semin Liver Dis.* 1982;2:125-31. [PMID: 6753162]
11. **Doss M, Sixel-Dietrich F, Verspohl F.** "Glucose effect" and rate limiting function of uroporphyrinogen synthase on porphyrin metabolism in hepatocyte culture: relationship with human acute hepatic porphyrias. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1985;23:505-13. [PMID: 4067519]
12. **Herrick AL, McColl KE, Moore MR, Cook A, Goldberg A.** Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet.* 1989;1:1295-7. [PMID: 2566827]
13. **Kostrzewska E, Gregor A, Tarczyn´ska-Nosal S.** Heme arginate (Normosang) in the treatment of attacks of acute hepatic porphyrias. *Mater Med Pol.* 1991;23: 259-62. [PMID: 1842231]
14. **Armas R, Wolff C, Krause P, Chana´ P, Parraguez A, Soto J.** [The hepatic porphyrias: experience with 105 cases]. *Rev Med Chil.* 1992;120:259-66. [PMID: 1342477]
15. **Kostrzewska E, Gregor A, Tarzhinska-Nosal S.** [Organization and results of studies on acute hepatic porphyrias in Poland]. *Gematol Transfuziol.* 1992;37: 3-4. [PMID: 1295780]
16. **Mustajoki P, Nordmann Y.** Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med.* 1993;153:2004-8. [PMID: 8357285]
17. **Nordmann Y, Deybach JC.** [Acute attacks of hepatic porphyria: specific treatment with heme arginate]. *Ann Med Interne (Paris).* 1993;144:165-7. [PMID: 8368699]
18. **Jeans JB, Savik K, Gross CR, Weimer MK, Bossenmaier IC, Pierach CA, et al.** Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series. *Am J Med Genet.* 1996;65:269-73. [PMID: 8923933]
19. **Kostrzewska E, Gregor A.** Acute hepatic porphyrias. Detection, prophylaxis and treatment. *Mater Med Pol.* 1996;28:5-7. [PMID: 9088118]
20. **Morales Ortega X, Wolff Ferna´ndez C, Leal Ibarra T, Montan~a Navarro N, Armas-Merino R.** [Porphyric crisis: experience of 30 episodes]. *Medicina (B Aires).* 1999;59:23-7. [PMID: 10349114]
21. **Stenson PD, Ball EV, Mort M, Phillips AD, Shiel JA, Thomas NS, et al.** Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat.* 2003; 21:577-81. [PMID: 12754702]
22. **Waldenstrom J.** The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Am J Med.* 1957;22:758-73. [PMID: 13410965]
23. **Goldberg A.** Acute intermittent porphyria: a study of 50 cases. *Q J Med.* 1959;28:183-209. [PMID: 13658350]
24. **Mustajoki P, Koskelo P.** Hereditary hepatic porphyrias in Finland. *Acta Med Scand.* 1976;200:171-8. [PMID: 970225]

25. **Nordmann Y, Puy H.** Human hereditary hepatic porphyrias. *Clin Chim Acta.* 2002;325:17-37. [PMID: 12367763]
26. **Solis C, Martinez-Bermejo A, Naidich TP, Kaufmann WE, Astrin KH, Bishop DF, et al.** Acute intermittent porphyria: studies of the severe homozygous dominant disease provides insights into the neurologic attacks in acute porphyrias. *Arch Neurol.* 2004;61:1764-70. [PMID: 15534187]
27. **Soonawalla ZF, Orug T, Badminton MN, Elder GH, Rhodes JM, Bramhall SR, et al.** Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *Lancet.* 2004;363:705-6. [PMID: 15001330]
28. **Hift RJ, Meissner PN, Todd G, Kirby P, Bilsland D, Collins P, et al.** Homozygous variegate porphyria: an evolving clinical syndrome. *Postgrad Med J.* 1993;69:781-6. [PMID: 8290408]
29. **Nordmann Y, Grandchamp B, de Verneuil H, Phung L, Cartigny B, Fontaine G.** Harderoporphyria: a variant hereditary coproporphyria. *J Clin Invest.* 1983;72:1139-49. [PMID: 6886003]
30. **Stojeba N, Meyer C, Jeanpierre C, Perrot F, Hirth C, Pottecher T, et al.** Recovery from a variegate porphyria by a liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10:935-8. [PMID: 15237381]
31. **Thunell S, Henrichson A, Floderus Y, Groth CG, Eriksson BG, Barkholt L, et al.** Liver transplantation in a boy with acute porphyria due to aminolaevulinate dehydratase deficiency. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992;30:599-606. [PMID: 1493152]
32. **Ridley A.** Porphyric neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, eds. *Peripheral Neuropathy.* vol. 2. Philadelphia: WB Saunders; 1975:942-55.
33. **Stein JA, Curl FD, Valsamis M, Tschudy DP.** Abnormal iron and water metabolism in acute intermittent porphyria with new morphologic findings. *Am J Med.* 1972;53:784-9. [PMID: 4634732]
34. **Church SE, McColl KE, Moore MR, Youngs GR.** Hypertension and renal impairment as complications of acute porphyria. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7:986-90. [PMID: 1331893]
35. **Ostrowski J, Kostrzevska E, Michalak T, Zawirska B, Medrzejewski W, Gregor A.** Abnormalities in liver function and morphology and impaired aminopyrine metabolism in hereditary hepatic porphyrias. *Gastroenterology.* 1983;85: 1131-7. [PMID: 6618105]
36. **Lithner F, Wetterberg L.** Hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *Acta Med Scand.* 1984;215:271-4. [PMID: 6328897]
37. **Kauppinen R, Mustajoki P.** Acute hepatic porphyria and hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 1988;57:117-20. [PMID: 2831925]
38. **Andersson C, Bjersing L, Lithner F.** The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med.* 1996;240: 195-201. [PMID: 8918510]
39. **Andant C, Puy H, Faivre J, Deybach JC.** Acute hepatic porphyrias and primary liver cancer [Letter]. *N Engl J Med.* 1998;338:1853-4. [PMID: 9634374]
40. **Linnet MS, Gridley G, Nyre'n O, Mellekjaer L, Olsen JH, Keehn S, et al.** Primary liver cancer, other malignancies, and mortality risks following porphyria: a cohort study in Denmark and Sweden. *Am J Epidemiol.* 1999;149:1010-5. [PMID: 10355376]
41. **Anderson KE, Spitz IM, Bardin CW, Kappas A.** A gonadotropin releasing hormone analogue prevents cyclical attacks of porphyria. *Arch Intern Med.* 1990; 150:1469-74. [PMID: 2196028]
42. **Lip GY, McColl KE, Goldberg A, Moore MR.** Smoking and recurrent attacks of acute intermittent porphyria. *BMJ.* 1991;302:507. [PMID: 2012848]
43. **Watson CJ, Schwartz S.** A simple test for urinary porphobilinogen. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1941;47:393-4.
44. **Mauzerall D, Granick S.** The occurrence and determination of delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine. *J Biol Chem.* 1956;219:435-46. [PMID: 13295297]
45. **Lamon J, With TK, Redeker AG.** The Hoesch test: bedside screening for urinary porphobilinogen in patients with suspected porphyria. *Clin Chem.* 1974; 20:1438-40. [PMID: 4425514]
46. **Deacon AC, Peters TJ.** Identification of acute porphyria: evaluation of a commercial screening test for urinary porphobilinogen. *Ann Clin Biochem.* 1998;35 (Pt 6):726-32. [PMID: 9838985]

47. **Poh-Fitzpatrick MB.** A plasma porphyrin fluorescence marker for variegate porphyria. *Arch Dermatol.* 1980;116:543-7. [PMID: 7377785]
48. **Hift RJ, Davidson BP, van der Hooft C, Meissner DM, Meissner PN.** Plasma fluorescence scanning and fecal porphyrin analysis for the diagnosis of variegate porphyria: precise determination of sensitivity and specificity with detection of protoporphyrinogen oxidase mutations as a reference standard. *Clin Chem.* 2004;50:915-23. [PMID: 14976149]
49. **Blake D, McManus J, Cronin V, Ratnaik S.** Fecal coproporphyrin isomers in hereditary coproporphyria. *Clin Chem.* 1992;38:96-100. [PMID: 1733615]
50. **Jacob K, Doss MO.** Excretion pattern of faecal coproporphyrin isomers I-IV in human porphyrias. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1995;33:893-901. [PMID: 8845420]
51. **Meissner PN, Dailey TA, Hift RJ, Ziman M, Corrigan AV, Roberts AG, et al.** A R59W mutation in human protoporphyrinogen oxidase results in decreased enzyme activity and is prevalent in South Africans with variegate porphyria. *Nat Genet.* 1996;13:95-7. [PMID: 8673113]
52. **Lee JS, Anvret M.** Identification of the most common mutation within the porphobilinogen deaminase gene in Swedish patients with acute intermittent porphyria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:10912-5. [PMID: 1961762]
53. **Welland FH, Hellman ES, Gaddis EM, Collins G, Hunter GW Jr, Tschudy DP.** Factors affecting the excretion of porphyrin precursors by patients with acute intermittent porphyria. I. The effect of diet. *Metabolism.* 1964;13:232-50. [PMID: 14127691]
54. **Felsher BF, Redeker AG.** Acute intermittent porphyria: effect of diet and griseofulvin. *Medicine (Baltimore).* 1967;46:217-23. [PMID: 6027463]
55. **Rose JA, Hellman ES, Tschudy DP.** Effect of diet on induction of experimental porphyria. *Metabolism.* 1961;10:514-21. [PMID: 13743276]

The Acute Porphyrias Review

[www.annals.org](http://www.annals.org) 15 March 2005 *Annals of Internal Medicine* Volume 142 • Number 6 449

56. **Tschudy DP, Welland FH, Collins A, Hunter G Jr.** The effect of carbohydrate feeding on the induction of delta-aminolevulinic acid synthetase. *Metabolism.* 1964;13:396-406. [PMID: 14169218]
57. **Tschudy DP, Valsamis M, Magnussen CR.** Acute intermittent porphyria: clinical and selected research aspects. *Ann Intern Med.* 1975;83:851-64. [PMID: 1106284]
58. **McColl KE, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A.** Treatment with haematin in acute hepatic porphyria. *Q J Med.* 1981;50:161-74. [PMID: 7302116]
59. **Mustajoki P, Tenhunen R, Tokola O, Gothoni G.** Haem arginate in the treatment of acute hepatic porphyrias. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293:538-9. [PMID: 3092906]
60. **Bonkovsky HL, Healey JF, Lourie AN, Geron GG.** Intravenous hemealbumin in acute intermittent porphyria: evidence for repletion of hepatic hemoproteins and regulatory heme pools. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:1050-6. [PMID: 1713408]
61. **Pierach CA.** Haem and porphyria attacks [Letter]. *Lancet.* 1989;2:213-4. [PMID: 2568536]
62. **Tenhunen R, Mustajoki P.** Acute porphyria: treatment with heme. *Semin Liver Dis.* 1998;18:53-5. [PMID: 9516678]
63. **Elder GH, Hift RJ, Meissner PN.** The acute porphyrias. *Lancet.* 1997;349: 1613-7. [PMID: 9174571]
64. **Thadani H, Deacon A, Peters T.** Diagnosis and management of porphyria. *BMJ.* 2000;320:1647-51. [PMID: 10856069]
65. **Anderson KE.** Approaches to treatment and prevention of human porphyrias. In: Kadish K, Smith K, Guillard R, eds. *The Porphyrin Handbook. Medical Aspects of Porphyrins.* vol. 14. San Diego, CA: Academic Pr, Elsevier Science; 2003:247-83.
66. **Wilson J, de Rooij F.** Management and treatment of the porphyrias. In: Kadish KM, Smith KM, Guillard R, eds. *Porphyrin Handbook. Medical Aspects of Porphyrins.* vol. 14. San Diego: Academic Pr; 2003:285-302.

67. **Green D, Reynolds N, Klein J, Kohl H, Ts'ao CH.** The inactivation of hemostatic factors by hematin. *J Lab Clin Med.* 1983;102:361-9. [PMID: 6411843]
68. **Goetsch CA, Bissell DM.** Instability of hematin used in the treatment of acute hepatic porphyria. *N Engl J Med.* 1986;315:235-8. [PMID: 3724815]
69. **Green D, Furby FH, Berndt MC.** The interaction of the factor VIII/von Willebrand factor complex with hematin. *Thromb Haemost.* 1986;56:277-82. [PMID: 3105105]
70. **Jones RL.** Hematin-derived anticoagulant. Generation in vitro and in vivo. *J Exp Med.* 1986;163:724-39. [PMID: 3950544]
71. **Green D, Ts'ao CH.** Hematin: effects on hemostasis. *J Lab Clin Med.* 1990;115:144-7. [PMID: 2405084]
72. **Khanderia U.** Circulatory collapse associated with hemin therapy for acute intermittent porphyria. *Clin Pharm.* 1986;5:690-2. [PMID: 3742954]
73. **Dhar GJ, Bossenmaier I, Cardinal R, Petryka ZJ, Watson CJ.** 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;203:437-43. [PMID: 665312]
74. **Kauppinen R, Mustajoki P.** Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. *Medicine (Baltimore).* 1992;71:1-13. [PMID: 1549056]
75. **Milo R, Neuman M, Klein C, Caspi E, Arlazoroff A.** Acute intermittent porphyria in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1989;73:450-2. [PMID: 2915870]
76. **Shenhav S, Gemer O, Sassoon E, Segal S.** Acute intermittent porphyria precipitated by hyperemesis and metoclopramide treatment in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76:484-5. [PMID: 9197454]
77. **Lamon JM, Frykholm BC, Bennett M, Tschudy DP.** Prevention of acute porphyric attacks by intravenous haematin. *Lancet.* 1978;2:492-4. [PMID: 79864]
78. **Kostrzewska E, Gregor A.** [35 Years of effort to improve the diagnosis of porphyria]. *Przegl Lek.* 1999;56:576-8. [PMID: 10695362]

#### **Review The Acute Porphyrias**

**450** 15 March 2005 *Annals of Internal Medicine* Volume 142 • Number 6 [www.annals.org](http://www.annals.org)

#### **Current Author Addresses:**

Dr. Anderson: Departments of Preventative Medicine and Community Health, Internal Medicine, and Pharmacology and Toxicology, University of Texas Medical Branch, 700 Harborside Drive, Galveston, TX 77555.

Dr. Bloomer: Departments of Medicine and Genetics, University of Alabama at Birmingham, 395 BSHS, 1918 University Boulevard, Birmingham, AL 35294.

Dr. Bonkovsky: Departments of Medicine and Molecular, Microbial, and Structural Biology, University of Connecticut Health Center, 263 Farmington Avenue, Farmington, CT 06030.

Dr. Kushner: Department of Medicine, University of Utah School of Medicine, 30 North 1900 East Room, 4C416, Salt Lake City, UT 84132.

Dr. Pierach: Department of Medicine, Abbott Northwestern Hospital, University of Minnesota School of Medicine, 800 East 28th Street, Minneapolis, MN 55407.

Dr. Pimstone: Department of Internal Medicine, University of California Davis Medical Center, 4150 V Street, Suite 3500, Sacramento, CA 95817.

Dr. Desnick: Department of Human Genetics, Mount Sinai School of Medicine, Box 1498, Fifth Avenue at 100th Street, New York, NY 10029.

**15 March 2005 *Annals of Internal Medicine* Volume 142 • Number 6**