

PORFIRIAS

Diagnóstico Laboratorial

1. INTRODUÇÃO

As porfirias são um grupo de doenças neurológicas e cutâneas associadas a deficiências hereditárias e adquiridas na via de biossíntese do heme. Embora as desordens primárias sejam relativamente incomuns, diversas condições secundárias são comumente encontradas. O diagnóstico laboratorial das porfirias baseia-se na identificação do excesso de metabólitos do heme, de acordo com as características clínicas de cada paciente (1).

As porfirinas derivam da porfirina, um composto com quatro anéis pirrol conectados por pontes metenil. Participam de vários processos bioquímicos, a maioria associado ao metabolismo oxidativo, como o transporte de oxigênio pela hemoglobina (2).

A solubilidade é um fator determinante do comportamento das porfirinas. A uroporfirina é a porfirina mais solúvel em água, sendo encontrada na urina e em menores concentrações nas fezes e sangue. A protoporfirina é insolúvel em água, não sendo encontrada na urina, é excretada pela bile nas fezes. A Coproporfirina tem solubilidade intermediária, sendo excretada nas fezes e urina. O porfobilinogênio (PBG) e o ácido aminolevulínico (ALA) são precursores das porfirinas, altamente solúveis em água, concentram-se na urina (2).

2. CLASSIFICAÇÃO DAS PORFIRIAS

Foram inicialmente classificadas de acordo com a idade de manifestação (ex.: Porfiria Eritropoiética Congênita e Porfiria Cutânea Tarda), bem como, de acordo com o tecido de onde se origina o excesso de porfirinas: hepática ou eritropoiética. Pode-se, ainda, classificar as porfirias em primárias (herdadas) ou secundárias (adquiridas) (3).

2.1. Porfirias primárias

As porfirias primárias podem ser divididas em dois grandes grupos de acordo com suas apresentações clínicas (4):

- 1- Formas neurológicas e/ou psiquiátricas,
- 2- Formas cutâneas.

2.1.1. Porfirias Neuropsiquiátricas agudas

Incluem a Porfiria Intermitente Aguda (PIA), a Coproporfirina Hereditária (CH) e a Porfiria Variegata (PV) que frequentemente manifestam-se agudamente. As crises destas formas são caracterizadas por disfunção autonômica, incluindo: dor abdominal, torácica, e em membros, parestesias, fraqueza, confusão mental, depressão, alucinações, convulsões e coma. Pacientes apresentam taquicardia, hipertensão, constipação, diarreia, náuseas e vômitos. Febre, leucocitose e síndrome de secreção inapropriada de ADH podem ocorrer. As crises têm duração de horas a dias, mas podem ocasionalmente persistir após semanas. Menos de 10% dos pacientes com defeitos genéticos, que predisponham a crises, as desenvolvem. Geralmente, essas são precipitadas por exposição a drogas (ex.: álcool, barbitúricos, anticonvulsivantes) e restrição dietética. Normalmente, esses distúrbios permanecem latentes antes da puberdade e tendem a cessar após a menopausa (4).

2.1.2. Porfirias associadas à fotossensibilidade

As porfirinas depositadas na pele e expostas à luz solar causam lesões cutâneas. A desordem mais associada à fotossensibilidade é a Porfiria Cutânea Tarda, que se manifesta na meia-idade com bolhas cutâneas em áreas expostas ao sol. A Protoporfirina Eritropoiética usualmente se manifesta na infância com fotossensibilidade menos severa. A Porfiria Eritropoiética Congênita é um distúrbio raro, em que ocorre fotossensibilidade severa ao nascimento. A Porfiria Variegata e a Coproporfirina Hereditária podem apresentar-se com fotossensibilidade, na forma neurológica, ou com ambas. Deve-se lembrar que apresentações duplas de porfirias com combinações de mais de uma forma são possíveis (ex.: associação de Porfiria Cutânea Tarda e Porfiria Variegata) (5). Pacientes com Pseudoporfirina têm forma clínica semelhante à Porfiria Cutânea Tarda com porfirinas em urina,

soro e fezes normais ou discretamente alteradas (6).

2.2. Porfirias Secundárias

Nas porfirias secundárias ou adquiridas, o defeito metabólico não é congênito, mas sim decorrente de uma inibição enzimática secundária à toxina ou droga. Na intoxicação por chumbo há inibição da PBG sintase resultando em aumento do ALA, da zincoproporfirina e coproporfirinas. Outros metais pesados e condições clínicas também podem levar à porfirias secundárias (vide tabela 1)

Tabela 1: Condições associadas com elevação de porfirinas (2)

Intermediário elevado	Condição
ALA	Etanol Chumbo Tirosinemia hereditária Neoplasias Porfiria por deficiência de PBG sintase
PBG e ALA	Porfiria Intermitente Aguda Porfiria Variegata Coproporfirina Hereditária Neoplasias
Uroporfirina	Insuficiência Renal Crônica Porfiria Cutânea Tarda Neoplasias Porfiria Eritropoiética Congênita
Coproporfirina	Dieta Doença hepática Insuficiência renal crônica Hexaclorobenzeno Chumbo, Mercúrio, Arsênico Neoplasias Coproporfirina Hereditária
Protoporfirina	Porfiria Variegata Protoporfirina Eritropoiética
Zinco proporfirina	Deficiência de ferro Anemia de doença crônica Chumbo Alumínio

3. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS PORFIRIAS

A solicitação laboratorial para investigação das porfirias deve ser baseada na apresentação clínica da doença. De forma preliminar pode-se considerar que nas formas neurológicas encontra-se elevações dos precursores das porfirinas (PBG e ALA), enquanto nas formas cutâneas evidencia-se o acúmulo de porfirinas. Aumento de ambos pode ocorrer em quadros mistos (7). A observação do escurecimento da urina exposta à luz solar é um dado clínico que pode ser útil,

entretanto, apresenta baixa sensibilidade (8). A tabela 2 resume a propedêutica laboratorial.

Tabela 2: Propedêutica laboratorial nas porfirias (2)

Apresentação clínica	Teste inicial	Testes suplementar
Porfiria neuropsiquiátrica aguda	PBG em U-R	ALA em U-R. 2ª amostra de PBG em U-R.
Porfiria neuropsiquiátrica crônica	PBG em U-24h	--
Porfiria cutânea bolhas	sem	Protoporfirina em fezes ou soro Provas de função hepática
Porfiria cutânea lesões bolhosas	com	Porfirina em U-24h; Coproporfirina em U-R ou U-24h PBG em U-R Uroporfirina em U-24h

PBG: porfobilinogênio; ALA: ácido aminolevulínico; ZPP: zinco proporfirina; U-R: urina recente; U-24h: urina de 24 horas

3.1. Suspeita de porfiria neuropsiquiátrica aguda

O teste laboratorial mais indicado é a pesquisa de porfobilinogênio (PBG) em amostra de urina recente. Os testes colorimétricos qualitativos baseados na reação de Ehrlich (Testes de Watson-Schartz e Hoesch) são tradicionalmente utilizados na triagem do PBG na urina. Deve-se lembrar que podem apresentar resultados falso-positivos na presença de fenotiazinas, metildopa, urobilinogênio e ofloxacina (2,10). Recomenda-se, ainda, uma segunda amostra de PBG em urina recente para confirmação em caso de primeira amostra positiva. Até 90% do PBG presente na amostra pode ser recuperado em 3 dias, caso a amostra seja mantida protegida da luz e refrigerada. Embora alguns autores não considerem o PBG 100% sensível nos episódios de crise, estudo recente relatou sua positividade em 100% dos pacientes com Porfiria Intermitente Aguda (4,7,11).

3.2. Suspeita de porfiria neuropsiquiátrica crônica

Quando suspeita-se de porfirias como causa de doenças neuropsiquiátricas crônicas, o teste mais apropriado é da dosagem do PBG em urina de 24 horas. Deve-se lembrar que excreção aumentada de PBG pode estar ausente no período intercrítico. Ressalta-se que níveis elevados de

PBG correlacionam-se com risco aumentado para desenvolver crises (2).

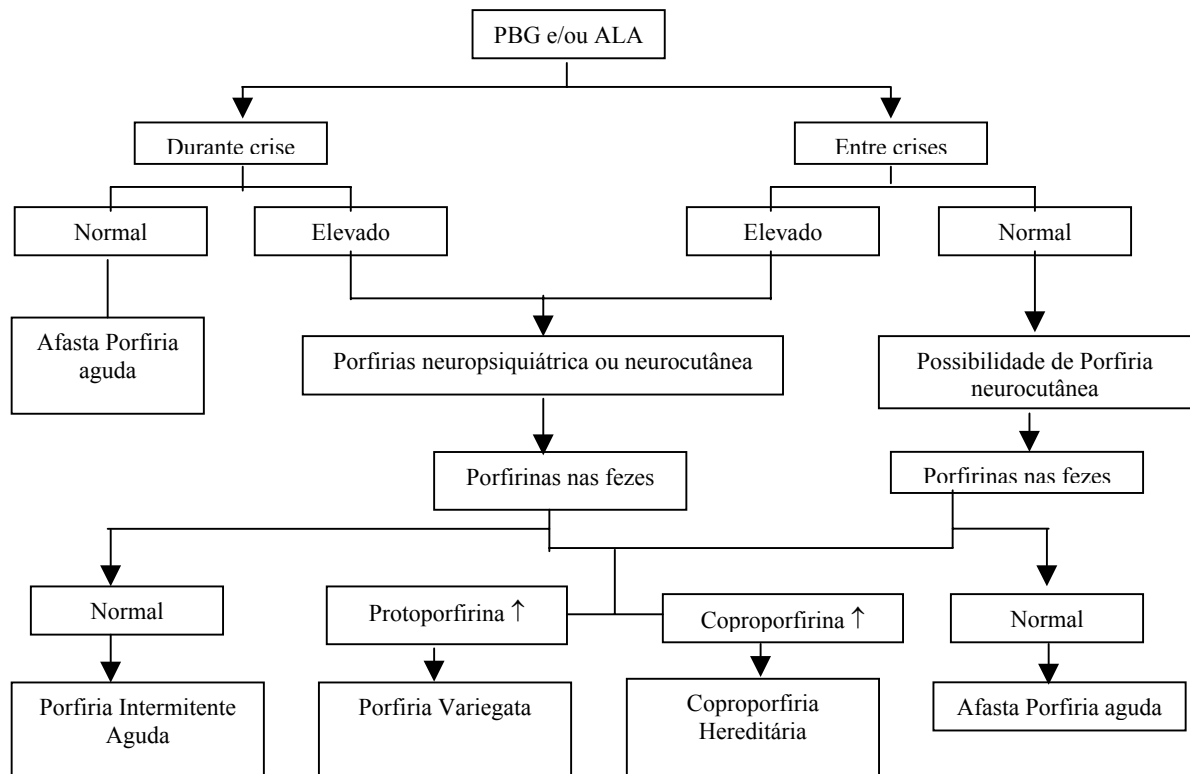
3.3. Diferenciação entre porfirias neuropsiquiátricas

Os achados de PBG e ALA urinário elevados caracterizam estas condições. Uma vez que o tratamento destas porfirias não difere, a caracterização exata da condição pode não ser essencial. A principal causa de porfiria neuropsiquiátrica é a Porfiria Intermitente Aguda, que não é acompanhada de fotossensibilidade. Entretanto, menos de 30% dos pacientes com Coproporfirina Hereditária e Porfiria Variiegata têm lesões cutâneas, o que dificulta a diferenciação clínica (6).

A distinção entre estas formas é tradicionalmente baseada na análise fecal.

Porfirinas fecais estão usualmente dentro dos limites da normalidade na Porfiria Intermitente Aguda. A coproporfirina fecal está tipicamente elevada na Coproporfirina Hereditária, e a protoporfirina fecal encontra-se aumentada na Porfiria Variiegata. Quando coproporfirinas e protoporfirinas fecais estão elevadas concomitantemente, presume-se Porfiria Variiegata com doença hepática associada. Como exceção, deve-se citar que alguns pacientes com Porfiria Aguda Intermitente podem apresentar discretas elevações das porfirinas fecais. Deve-se lembrar que dieta e sangramentos digestivos podem alterar estes padrões (12). Elevações maciças das porfirinas urinárias (mais de 10 vezes) podem indicar Coproporfirina Hereditária. Em geral, ensaios para determinação dos defeitos enzimáticos das formas de porfirias não estão disponíveis em laboratórios clínicos (2).

Quadro 1: Diferenciação laboratorial das formas neuropsiquiátricas de porfiria.



3.4. Suspeita de porfiria com quadro de fotossensibilidade aguda sem bolhas

Nos quadros de fotossensibilidade, sem bolhas deve-se avaliar a possibilidade de Protoporfiria Eritropoiética. Este distúrbio é acompanhado do aumento de protoporfirina nas fezes e sangue. Por ser pouco solúvel em água, a protoporfirina não é encontrada na urina. Deve-se avaliar a possibilidade de lesão hepática concomitante. Coproporfirinas elevadas nestes pacientes sugerem lesão hepática (2,7).

3.5. Suspeita de porfiria com quadro de lesões bolhosas

O teste mais utilizado na suspeita de Porfiria Cutânea Tarda é porfirina urinária. Seu aumento indica, com boa sensibilidade, este diagnóstico. A uroporfirina urinária também encontra-se elevada nestes pacientes. A dosagem do PBG pode ser útil na diferenciação de pacientes com Porfiria Variegata e Coproporfiria Hereditária.

Na Coproporfiria Hereditária elevações maciças das coproporfirinas, frequentemente superiores a 10 vezes o valor de referência, são observadas. Entretanto a coproporfirina é a porfirina mais comumente observada nas porfírias secundárias, não sendo, pois, específica. São causas comuns de coproporfirinúria: hepatopatia, insuficiência renal crônica, neoplasia, álcool, arsênico, hidrato de cloral, hexaclorobenzeno, chumbo, morfina, óxido nítrico e outros metais pesados.

O Instituto de Patologia Clínica Hermes Pardini realiza:

Coproporfirinas - dosagem:	urina 24h, urina recente
	Método: colorimétrico
Coproporfirinas - pesquisa:	Fezes recente, urina 24h, urina recente
	Método: fluorescência
Porfobilinogênio – pesquisa:	Urina recente, urina 24h
	Método: colorimétrico
Porfirinas – pesquisa:	Urina 24 horas
	Método: fluorescência
Protoporfirinas – pesquisa:	Fezes recente
	Método: fluorescência
Uroporfirinas – pesquisa:	Urina recente, urina 24h
	Método: fluorescência
Ácido delta aminolevulínico:	Urina recente, urina 24h
	Método: colorimétrico

4. REFERÊNCIAS

- Hindmarsh JT. The porphyrias: recent advances. *Clin Chem.* 1986; 32: 1255-63.
- Nuttal KL. Porphyrins and disorders of porphyrin metabolism. In: Burtis CA, Aschwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry.* 1711-35.
- Ellefson RD, Ford RE. The Porphyrias: characteristics and laboratory tests. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1996; 24: S119-25.
- Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *BMJ.* 2000; 320: 1647-51.
- Millard TP, Hawk JLM. Phodermatoses in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2001; 17: 691-714.
- Schanbacher CF, Vanness ER, Daoud MS, et al. Pseudoporphyria: a clinical and biochemical study of 20 patients. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76: 488-92.
- Jacobs DS, DeMott WR, Oxley DK. Porphyrins, quantitative, urine. In: Jacobs DS, DeMott WR, Oxley DK. *Laboratory Test Handbook.* 5th. 2001; 255-7.
- Desnick RJ. The Porphyrias. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 13 th. 1992: 2073-9.
- Bayes J, Dominiczak MH. Funções hepáticas especializadas. *Bioquímica médica.* 1ed. 2000. 345-56.
- Schoenfeld N, Mamet R. Interference of ofloxacin with determination of urinary porphyrins. *Clin Chem.* 1994; 40: 417-9.