

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 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. A falha no reconhecimento clínico desta situação frequentemente atrasa a instituição de tratamento eficaz e a utilização inapropriada de testes de diagnóstico pode conduzir a diagnóstico e tratamento incorretos.

Neste artigo serão revistas as manifestações clínicas, a fisiopatologia e os aspectos genéticos das porfirias agudas e fornecidas as recomendações para o seu diagnóstico e tratamento, com base em dados de revisão de literatura e experiência clínica.

Deve-se considerar a possibilidade de porfiria aguda em pacientes com dor abdominal inexplicada ou outros sintomas característicos.

O diagnóstico pode ser rapidamente confirmado pela demonstração de um nível marcadamente aumentado de porfobilinogênio urinário em uma amostra de urina.

Esta amostra também deverá ser conservada para a medida quantitativa do porfobilinogênio, do ácido 5-aminolevulínico e dos níveis de porfirina total. O tratamento com hemina endovenosa, iniciado o mais precocemente possível, é a terapêutica mais eficaz. A utilização de glicose isoladamente está indicada apenas para as crises mais leves (dor suave, ausência de paresia ou hiponatremia) ou até que a hemina esteja disponível.

Os fatores precipitantes devem ser eliminados e o tratamento sintomático e de suporte deve ser iniciado. Diagnóstico e tratamento rápidos melhoram muito o prognóstico e podem impedir o desenvolvimento de sintomas neuropáticos graves ou crônicos. É recomendada a identificação de parentes em risco através de estudos enzimáticos ou genéticos.

Ann Intern Med. 2005;142:439-450. www.annals.org

As porfirias agudas são doenças genéticas bem definidas da biossíntese do heme, caracterizadas por crises agudas e graves de sintomas neurológicos inespecíficos (1). 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.

O atraso no diagnóstico e tratamento das crises de porfiria aguda pode ser fatal ou, então, causar lesões neurológicas prolongadas ou irreversíveis. Apesar da existência de testes bioquímicos específicos, sensíveis e rápidos (2) e da disponibilidade de terapêutica eficaz (primeiramente descrita há mais de trinta anos (3) e aprovada pela *Food and Drug Administration (FDA)* há mais de vinte anos) faltam recomendações consistentes e atualizadas para diagnóstico e tratamento atempados.

FORMAÇÃO DE UM GRUPO DE ESPECIALISTAS E EMBASAMENTO PARA AS RECOMENDAÇÕES

Preocupações com erros e atrasos no diagnóstico e com a instituição de tratamento incorreto levaram a *American Porfiria Foundation* (Fundação Americana da Porfiria) a

reunir um painel de *experts* em porfirias, selecionados com base na sua experiência clínica e contribuições para a literatura médica. Este painel, representado por especialidades que incluem medicina interna, pediatria, genética, gastroenterologia, hepatologia e hematologia, foi encarregado de formular recomendações atualizadas para o diagnóstico e tratamento das porfirias agudas.

Com o apoio da *American Porfiria Foundation*, o painel de membros foi convocado para uma reunião de um dia para formular as recomendações clínicas. Dois membros, assistidos por um redator médico financiado pela Fundação, prepararam um rascunho manuscrito fundamentando-se na discussão do grupo e recomendações. Todos os membros do painel participaram na revisão do manuscrito e concordaram com a versão final.

As recomendações baseiam-se na experiência clínica dos autores e revisão de literatura. Por serem as porfirias agudas doenças raras, a maior parte da literatura consiste de revisões, estudos de caso e séries de caso.

Uma busca detalhada no MEDLINE sobre o tratamento de crises agudas, por exemplo, resultou em 71 artigos (55 em inglês e 16 com *abstract* em inglês) publicados entre 1966 e outubro de 2004. Destes, 41 eram estudos de caso, 13 eram séries de caso com 10 pacientes ou menos e 17 (11 em inglês) eram estudos com mais de 10 pacientes (4-20). Ao todo, em 53 artigos, são discutidos mais de 1000 pacientes que receberam tratamento com hemina, com ou sem tratamento inicial com glicose.

A *American Porfiria Foundation* financiou parcialmente esta revisão. Esta organização sem fins lucrativos fornece informações e suporte a pacientes com porfiria e seus médicos. Ela recebe fundos de fontes privadas somados a doações não restritas da *Ovation Pharmaceuticals*, o fabricante da hemina injetável (Panhematin), o único tratamento com hemina aprovado pela FDA para porfirias agudas.

A Fundação e a *Ovation Pharmaceuticals* não tiveram participação na revisão de literatura, na elaboração das recomendações ou nos rascunhos e revisão dos manuscritos.

Veja também:

Imprimir

Resumo dos Pontos-Chave 440

Somente pela Web

Conversão de figuras e tabelas em *slides*

Resumo dos Pontos-Chave

Diagnóstico Precoce da Porfíria Aguda

Considerá-la em adultos que apresentem sintomas inexplicados, encontrados nas porfirias (**Tabela 2**). Determinadas características clínicas são sugestivas: mulher em idade reprodutiva, dor abdominal, fraqueza muscular, hiponatremia e urina escura ou avermelhada.

Estabelecer o diagnóstico rapidamente pesquisando porfobilinogênio em uma amostra de urina (recomendamos *Trace PBG Kit [Thermo Trace/DMA, Arlington, Texas]*).

Se o porfobilinogênio estiver aumentado, começar o tratamento imediatamente. Para determinar o tipo de porfíria, reservar a mesma amostra de urina para a dosagem dos níveis de porfobilinogênio e porfirina e medir os níveis de porfirina plasmática, porfirina fecal e porfobilinogênio desidaminase eritrocitária (**Tabela 5 e Figura**).

Tratamento da Crise Aguda

Hospitalizar o paciente para controle dos sintomas agudos e retirar todos os medicamentos considerados não seguros (v. **Tabela 3**), assim como outros possíveis fatores precipitantes. Considerar a possibilidade de convulsões, especialmente se o paciente estiver hiponatremico. Usar medicações consideradas seguras nas porfirias agudas e fluidos intravenosos para corrigir a desidratação e o desequilíbrio eletrolítico. Utilizar analgésicos narcóticos para a dor, fenotiazina para náusea ou vômito e bloqueadores beta-adrenérgicos para a hipertensão e taquicardia sintomática.

Comece hemina (3 a 4 mg/dia por pelo menos 4 dias) o mais rápido possível.

Glicose intravenosa isoladamente (10%, no mínimo 300 g/dia) pode resolver crises leves (dor leve, ausência de parestesia ou hiponatremia) ou pode ser dada enquanto se espera pela hemina.

Monitorar o paciente de perto: avaliar a capacidade vital (se diminuída, colocar o paciente em cuidados intensivos) e o estado neurológico, incluindo força muscular (especialmente proximal); verificar os níveis de eletrólitos séricos, creatinina e magnésio, pelo menos uma vez ao dia e avaliar distensão da bexiga.

Follow-up

Instruir a família e o paciente acerca da doença, sua hereditariedade, fatores precipitantes e importância das medidas preventivas.

Encorajar os pacientes quanto ao uso de braceletes de alerta médico e manter registros dos estudos de diagnóstico e tratamento recomendado.

Tratar as manifestações crônicas (tais como dor e depressão) e eventuais incapacidades. Providenciar o acesso a testes genéticos para o paciente e familiares.

VISÃO GERAL SOBRE 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. (1). 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 ou 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.

Tabela 1. Características das Quatro Porfirias Agudas*

Doença (abreviação)	Herança	Enzima Deficiente (sinônimo, seqüência na via)	Localização Intracelular	Ativid. enzimática, (% do Normal)	Mutações Conhecidas, n†	Locus genético	Número OMIM ‡
Porfiria Aguda Intermitente (PAI)	Autossômica Dominante	Porfobilinogênio desaminase (HMB sintase; terceira)§	citossólica	~50	227	11q23.3	+176000
Coproporfiria hereditária(CPH)	Autossômica Dominante	Coproporfirinogênio Oxidase (sexta)	mitocondrial	~50	36	3q12	+121300
Porfiria Variegata (PV)	Autossômica Dominante	Protoporfirinogênio oxidase (sétima)	mitocondrial	~50	120	1q22	#176200
Porfiria deficiente em ALA-desidratase (PDA)	Autossômica Recessiva	ALA-desidratase (porfobilinogênio sintase; terceira)	citossólica	~5	7	9q34	+125270

*A porfiria aguda intermitente é a mais prevalente e a porfiria por deficiência de ácido 5-aminolevulínico–desidratase é a menos prevalente destas doenças nos Estados Unidos.

ALA = ácido 5-aminolevulínico–desidratase (ácido δ- aminolevulínico–desidratase); HMB = hidroximetilbilane; OMIM = *Online Mendelian Inheritance in Man* (Herança Mendeliana em Homens *Online*); PBG = porfobilinogênio.

† *Human Gene Mutation Database* (Base de Dados de Mutações Genéticas Humanas - www.hgmd.org) (21) como em 14 de outubro de 2004.

‡ Herança Mendeliana em Homens *Online* (para informações adicionais sobre a doença e sua genética) (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM).

§ Antes conhecida por uroporfirinogênio sintase I.

A **Tabela 1** mostra as características genéticas e enzimáticas das quatro porfirias hepáticas agudas (21): porfiria aguda intermitente, coproporfiria hereditária, porfiria variegata e uma forma muito rara a porfiria por deficiência de ácido 5-aminolevulínico (ALA)—desidratase. A prevalência conjunta destas doenças é aproximadamente de 5 casos por 100 000 pessoas (1). Inúmeras mutações têm sido identificadas para cada uma destas alterações. As principais manifestações das porfirias agudas são neurológicas, incluindo dor abdominal neuropática, neuropatia periférica e distúrbios mentais (**Tabela 2**) (1, 4, 22–25). Elas se desenvolvem durante a vida adulta, são mais comuns em mulheres e são tratadas por métodos que restabelecem a homeostase do heme. A porfiria variegata e, menos comumente, a coproporfiria hereditária, podem também causar lesões bolhosas crônicas em regiões da pele expostas ao sol que são idênticas às da porfiria cutânea tarda, uma condição muito mais freqüente, 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 ALA (um aminoácido) e porfobilinogênio (um pirrol). Esta característica bioquímica, em especial, é importante para o diagnóstico laboratorial e tem implicações na patogênese das manifestações neurológicas. Quando 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 outras porfirias e várias outras condições médicas.

Patogênese das Crises Agudas

A deficiência enzimática em cada doença é parcial (aproximadamente 50% do normal nas três porfirias agudas mais comuns) e a atividade enzimática restante é geralmente suficiente para manter a homeostase do heme. Em função da atividade da ALA desidratase normalmente exceder muito a de outras enzimas da via, uma deficiência mais grave desta enzima é necessária (5% do normal) para causar manifestações de porfiria ALA-desidratase. Estes defeitos enzimáticos “predispõem” as pessoas afetadas aos efeitos dos fatores precipitantes, incluindo muitos medicamentos (por exemplo,

barbitúricos, anticonvulsivantes, rifampina e progestinas), hormônios esteróides endógenos (especialmente progesterona), jejum, dieta, tabagismo e *stress* provocado por doenças, todos podem aumentar a demanda de heme hepático e induzir a síntese de ALA sintase, a primeira enzima da via de biossíntese do heme.

Por ser a ALA sintase controladora do ritmo, a produção de intermediários da via de biossíntese do heme aumenta até o ponto em que a deficiência enzimática parcial herdada torna-se limitativa e os intermediários se acumulam no fígado.

Os níveis de porfobilinogênio e ALA estão aumentados em todos os pacientes com sintomas agudos nestas doenças e em alguns que se apresentam assintomáticos.

A causa da superprodução hepática de precursores de porfirina nas porfirias agudas é melhor entendida do que os mecanismos para as lesões neurológicas. Presumivelmente, os sintomas essencialmente resultam dos precursores de porfirina em vez da deficiência de heme no tecido nervoso (26, 27). Sintomas e sinais crônicos podem refletir lesão neurológica prévia não resolvida. Em casos muito raros de porfiria aguda intermitente homozigótica (26), porfiria variegata (28) e coproporfiria hereditária (29), as manifestações neurológicas graves começam na infância. O transplante de fígado alogênico em uma mulher com porfiria aguda intermitente heterozigótica normalizou os níveis urinários de ALA e porfobilinogênio em 24 horas e eliminou completamente suas crises neurológicas recorrentes, o que confirma o papel da superprodução hepática de precursores de porfirina como causadora de sintomas neurológicos (27). Do mesmo modo, um paciente com porfiria variegata apresentou melhora dos parâmetros bioquímicos após transplante de fígado por cirrose alcoólica (30). Entretanto, o transplante de fígado não trouxe benefício clínico ou bioquímico a uma criança com porfiria grave por ALA desidratase (31). Estas importantes, porém limitadas, experiências ajudam a estabelecer o papel da superprodução de precursores do heme em causar manifestações neurológicas nas porfirias agudas, mas ainda não fundamentam a extensa aplicação do transplante hepático nestas doenças. Aproximadamente 80% dos portadores de uma mutação genética para porfiria aguda intermitente, porfiria variegata e coproporfiria hereditária permanecem assintomáticos e outros podem ter somente uma ou poucas crises agudas durante toda a vida.

Os níveis de ALA, porfobilinogênio e porfirinas na urina, soro e fezes são normais na maioria dos portadores assintomáticos de porfirias agudas autossômicas dominantes. Além disso, a maioria dos pacientes com porfiria ALA-desidratase, que podem ter menos de 5% do normal da atividade de ALA desidratase, também permanecem assintomáticos a maior parte de suas vidas.

Características Clínicas Comuns

A **Tabela 2** relaciona as características clínicas mais comuns na porfiria aguda intermitente, que são idênticas às de outras porfirias agudas.

A dor abdominal neuropática, sintoma mais freqüente, é difusa em vez de localizada e frequentemente acompanhada por náusea, vômito, distensão abdominal, obstipação e, algumas vezes, diarreia. Outros sintomas incluem insônia (frequentemente um sintoma precoce) palpitações, convulsões (algumas vezes, devido à hiponatremia, agitação, alucinações e outros sintomas psiquiátricos. A hiponatremia pode ocorrer devido ao envolvimento hipotalâmico e secreção inapropriada de hormônio antidiurético ou excesso de perda de sódio gastrointestinal ou renal. Taquicardia e hipertensão arterial sistêmica podem ser correlacionadas com produção aumentada de catecolaminas. Morte súbita por provável arritmia cardíaca pode também ocorrer durante uma crise aguda(32, 33).

Neuropatia periférica, que é fundamentalmente motora, geralmente se desenvolve no contexto de dor abdominal e de outras características de uma crise aguda grave. Dor nas extremidades ou em outras localizações indicam envolvimento nervoso sensorio.

A paresia é simétrica e começa nas extremidades proximais superiores, mas pode ser

focal e pode envolver nervos cranianos. A fraqueza muscular pode progredir até paralisia respiratória e bulbar e a morte, especialmente se o diagnóstico for tardio. Mesmo a paralisia avançada é reversível com tratamento adequado, mas requer muitos meses de reabilitação. Complicações a longo prazo incluem hipertensão arterial crônica, disfunção renal, lesão hepática crônica e carcinoma hepatocelular (35– 40). Alguns pacientes apresentam dor neuropática crônica, que pode contar para um risco aumentado de depressão e suicídio (18).

Tabela 2. Sintomas e Sinais de Apresentação Comuns nas Porfirias Agudas

Sintomas e Sinais	Incidência Estimada, %	Comentários
Gastrointestinais		
Dor abdominal	85-95	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	Náusea e vômito frequentemente acompanham a dor abdominal
Obstipação	48-84	Pode ser acompanhada de paresia vesical
Diarréia	5-12	
Neurológicos		
Dor nas extremidades, costas, peito, pescoço ou cabeça	50-70	A dor pode começar no peito ou nas costas e migrar para o abdômem. 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 porfiria ou devido à hiponatremia, que normalmente resulta da síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético ou de depleção de sódio
Cardiovasculares		
Taquicardia	28, 64-85	Pode justificar o uso de tratamento para controlar o ritmo cardíaco, se sintomática (ver texto)
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 à exacerbação das porfirias agudas, incluindo muitos fármacos (**Tabela 3**), aumentam a demanda de heme hepático (particularmente de enzimas do citocromo P450) e induzem a ALA sintase. Muitos medicamentos não podem ser definitivamente classificados como prejudiciais ou seguros por causa da insuficiência de informação. Dietas drásticas (ou outras formas de redução marcada na ingestão

calórica ou de carboidratos) são uma causa comum de crises. 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 (41). A gravidez é normalmente bem tolerada, mas aumenta as crises em algumas mulheres. Fumar, o que aumenta as enzimas hepáticas do citocromo P450 e provavelmente a síntese do heme, associa-se a crises mais freqüentes.(42). O *stress* metabólico induzido por infecções ou cirurgia 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.

Tabela 3. Alguns dos Principais Fármacos, Considerados Não Seguros ou Seguros nas Porfirias Agudas*

Não Seguros	Seguros
Álcool	Acetaminofeno
Barbituratos†	Aspirina
Carbamazepina†	Atropina
Carisoprodol†	Bromidas
Clonazepam (em altas doses)	Cimetidina
Danazol†	Eritropoietina§
Diclofenac e possivelmente outros AINEs†	Gabapentina
Ergots	Glicocorticóides
Estrogênios†‡	Insulina
Etchlorvinol†	Analgésicos narcóticos
Glutetimida†	Penicilina e derivados
Griseofulvina†	Fenotiazinas
Mefenitoína	Ranitidina†§
Meprobamato (também mebutamato e <i>tybutamate</i>)†	Estreptomina
Metiprilon	
Metoclopramida†	
Fenitoína†	
Primidona†	
Progesterona e progestinas sintéticas†	
Pirazinamida†	
Pirazolonas (aminopirina e antipirina)	
Rifampina†	
Succinimidas (etosuximida e metosuximida)	
Sulfonamida †	
Ácido Valpróico†	

* Uma lista mais extensa de fármacos e seu perfil de segurança está disponível em textos (1) e *Web sites* (tais como www.porfiriafoundation.com e www.porfiria-europe.com).

AINEs = Anti-Inflamatórios Não Esteróides.

† Porfiria está citada em contra-indicação, advertência, precaução ou efeito adverso nas bulas destes medicamentos nos EUA. Para medicamentos citados como não seguros, a ausência de tais afirmações de alerta nas bulas americanas não implica em menor risco.

‡ Estrogênios têm sido considerados prejudiciais, principalmente devido à experiência de combinações estrogênio–progestina e por exacerbarem a porfiria cutânea tarda. Embora as evidências de que possam exacerbar porfirias agudas sejam fracas, devem ser usados com precaução. Baixas doses de estragênio transdérmico) têm sido usadas seguramente para prevenir os efeitos colaterais dos análogos de GRH (gonadotropin-releasing hormone) em mulheres com crises cíclicas.

§ Embora a porfiria esteja citada nas precauções nas bulas destes medicamentos nos EUA, eles são relacionados como seguros por outras fontes.

RECOMENDAÇÕES DIAGNÓSTICAS

A precisão e a rapidez são de suma importância no diagnóstico de uma crise de porfiria aguda porque a demora no tratamento pode resultar em lesão neurológica ou mesmo em morte. A rápida exclusão de uma porfiria aguda também evita o atraso no

estabelecimento de outra alternativa diagnóstica.

Quando Suspeitar de uma Crise de Porfíria

Recomendamos considerar porfíria aguda em qualquer paciente com sintomas relevantes destas situações, particularmente dor abdominal, quando a avaliação clínica inicial não aponta para outra causa (ver Características Clínicas Comuns” e **Tabela 2**). Em nossa experiência a possibilidade de porfíria aguda é apenas considerada depois de uma busca demorada, dispendiosa e improdutiva por outras condições abdominais, incluindo estudos de imagem e, algumas vezes, cirurgia desnecessária.

Estabelecer ou excluir o diagnóstico através de um teste de laboratório rápido e simples para níveis de porfobilinogênio nas primeiras horas de hospitalização, ao invés de após várias semanas ou mais, deveria ser o objetivo.

Embora um único sintoma característico possa levar ao diagnóstico, sintomas adicionais em um paciente com dor abdominal devem aumentar a suspeita de porfíria 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 exacerbarem porfíria, 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 porfíria aguda devem ser testados imediatamente.

Por ser o erro diagnóstico de porfirias tão comum, o médico não deve assumir que a história de porfíria 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 ser administrada a hemina.

Recomendamos que os pacientes com diagnóstico estabelecido de porfíria 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 porfíria 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 Bioquímicos

O nível de porfobilinogênio urinário está substancialmente aumentado (20 a 200 mg/l) em pacientes com crises de porfíria aguda intermitente, coproporfíria hereditária e porfíria variegata. Recomendamos 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 porfíria aguda apenas em pacientes que já estejam recebendo hemina por poder baixar rapidamente o ALA e o porfobilinogênio, nos raros pacientes com porfíria ALA-dehidratase, os quais têm aumento de ALA, mas não de porfobilinogênio e em alguns casos de coproporfíria hereditária e porfíria variegata, porque o aumento dos níveis de ALA pode ser mais transitório do que na porfíria aguda intermitente.

A maioria dos testes para porfobilinogênio (**Tabela 4**) (43– 46), um pirrol incolor, baseia-se na formação de um pigmento violeta com reagente de Ehrlich (*p*-

dimetilaminobenzaldeído) (2).

O porfobilinogênio deve ser separado de outras substâncias da urina, principalmente urobilinogênio, que também reage com o aldeído de Ehrlich. O método de Mauzerall–Granick (44) e outros relacionados são os mais confiáveis e são usados para avaliação quantitativa dos níveis de ALA e porfobilinogênio.

Para detecção rápida de níveis aumentados de porfobilinogênio na urina, recomendamos o *Trace PBG Kit (Thermo Trace/DMA, Arlington, Texas)*, que detecta níveis de porfobilinogênio a concentrações maiores que 6mg/l e tem um gráfico colorido (46).

Tabela 4. Métodos para Detecção do Aumento de Porfobilinogênio Urinário

Método (Referência)	Característica	Princípio do Teste	Vantagens	Desvantagens
Watson–Schwartz (43)	Qualitativo	Separação do PBG – pigmento do reagente de Ehrlich de outras substâncias por extração por solvente orgânico	Rápido, reagentes prontamente disponíveis	Baixa sensibilidade, sem padrões de referência, requer vários passos de extração, é comum haver falso-positivos†, não mede nível de ALA
Hoesch (45)	Qualitativo	Ácido forte favorece a detecção de PBG– pigmento de Ehrlich	Rápido, reagentes prontamente disponíveis	Baixa sensibilidade, sem padrões de referência, é comum haver falso-positivos†, Não mede nível de ALA
Mauzerall–Granick (44)	Quantitativo	Resinas de permutação de ânion e cátion separam PBG e ALA, respectivamente, de substâncias intervenientes e ALA reage para formar um pirrol, antes do uso do reagente de Ehrlich	Rápido, se feito de rotina; específico: mede ambos: níveis de ALA e PBG; colunas descartáveis disponíveis	Um pouco complexo, se realizado ocasionalmente
Kit Trace PBG ‡ (46)	Semi-quantitativo	Resinas de permutação de ânion, como no método de Mauzerall–Granick	Rápido; específico; kit disponível	Não mede nível de ALA

* ALA = ácido 5-aminolevulínico (ácido δ -aminolevulínico); PBG = porfobilinogênio.

† Resultados falso-positivos são especialmente comuns com a falta de experiência.

‡ *Thermo Trace/DMA, Arlington, Texas.*

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

Por ser tão elevada a excreção dos precursores destas porfirinas, diferenças nos valores de referência entre laboratórios trazem poucas conseqüências e a coleta de urina de 24 horas, que atrasa o diagnóstico, não é necessária para o diagnóstico de uma crise aguda. Resultados expressos por gramas de creatinina na urina são prontamente comparáveis com os valores de referência para a excreção de 24 horas. Reduções ocorrem com a melhora clínica, sendo dramáticas (mas geralmente não duram muito) após o tratamento com hemina. 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. Na coproporfiria hereditária e porfiria variegata, os níveis de ALA e porfobilinogênio podem estar menos acentuadamente aumentados e podem declinar mais rapidamente depois de uma crise aguda do que na porfiria aguda intermitente e a excreção de ALA é mais frequentemente similar à do porfobilinogênio (ambos expressos em mg). 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.

Recomendamos que todas as principais *medical facilities* sejam arranjadas para a determinação *in-house* dos níveis de porfobilinogênio urinário nas horas que se seguem à obtenção da amostra, preferencialmente usando-se o *Trace PBG Kit*, porque uma demora de alguns dias na *realização* do teste pode levar a um atraso grave no diagnóstico. 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 (**Tabela 5**) (47–50) 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 (1).

Confirmação Bioquímica do tipo de Porfiria Aguda

Porfiria aguda intermitente, porfiria variegata e coproporfiria hereditária são prontamente diferenciadas, especialmente quando clinicamente ativas, por um grupo de testes de segunda linha (**Tabela 5**) que inclui a medição da atividade da porfobilinogênio desaminase eritrocitária, assim como os níveis de porfirina urinários, plasmáticos e fecais, medidos como amostras coletadas antes de se iniciar o tratamento com hemina. Juntos, estes testes irão também identificar casos raros de porfírias duais (com deficiência de duas enzimas da via do heme). Um aumento marcado nos níveis de porfirina urinária e fecal total e quantidades relativas, em vez de absolutas, das porfirinas do indivíduo (separadas por cromatografia líquida de alta *performance* ou cromatografia de camada fina) é da maior importância diagnóstica.

Portanto, amostras de urina e fezes são adequadas para testes de segunda linha. Os níveis de porfirinas plasmáticas totais são melhor medidos fluorimetricamente ou por acidificação e extração por solvente ou em plasma diluído a pH neutro (47).

Enfatizamos 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 um nível de porfobilinogênio normal sugere porfiria ALA-dehidratase. 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. Na porfiria ALA-desidratase e outras doenças por deficiência de ALA-desidratase, os níveis de coproporfirina III urinária e protoporfirina zinco eritrocitários também estão aumentados. Níveis de porfirina aumentados encontrados na porfiria ALA-desidratase e porfiria aguda intermitente podem resultar do metabolismo do excesso de ALA em tecidos que não o fígado. A porfiria ALA-desidratase deve ser confirmada usando-se ambos os métodos: enzimático e molecular.

Tabela 5. Achados Laboratoriais que Diferenciam Porfiria Aguda Intermitente, Coproporfiria Hereditária e Porfiria Variegata *

Doença	Níveis Eritrocitários de Porfobilinogênio Desaminase	Níveis de Porfirinas Urinárias	Níveis de Porfirinas Fecais	Níveis de Porfirinas Plasmáticas‡
Porfiria Aguda Intermitente (PAI)	Diminuído em ~ 50% (em ~90% dos casos)	Marcadamente aumentados, principalmente uroporfirina	Normal ou ligeiramente aumentado	Normal ou ligeiramente aumentado
Coproporfiria hereditária(CPH)	Normal	Marcadamente aumentados, principalmente coproporfirina	Marcadamente aumentado, principalmente coproporfirina†	Geralmente normal
Porfiria Variegata (PV)	Normal	Marcadamente aumentados, principalmente coproporfirina	Marcadamente aumentado, principalmente coproporfirina† e protoporfirina	Marcadamente aumentado, pico fluorescente característico

* Os achados relacionados são considerados diagnósticos para porfiria aguda intermitente quando o nível de porfobilinogênio está aumentado e para coproporfiria hereditária e porfiria variegata mesmo quando o nível de porfobilinogênio possa ter retornado ao normal.

† Principalmente coproporfirina III (49, 50).

‡ Um teste simples, que consiste em um *scanner* de fluorescência do plasma diluído a pH neutro, prontamente diferencia porfiria variegata de outras porfirias que causam elevação dos níveis de porfirina plasmática e fotossensibilidade cutânea (47). A determinação do nível de porfirina I plasmática é a medida mais sensível de porfirina para a detecção de porfiria variegata, incluindo casos assintomáticos (48).

Testes Enzimáticos e de DNA

Recomendamos a medição da atividade de 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.

Uma atividade de porfobilinogênio desaminase eritrocitária com valores que sejam a metade do normal ajuda a confirmar o diagnóstico de porfiria aguda intermitente em pacientes com porfobilinogênio aumentado.

Este exame é útil para rastrear os membros de uma família em que um caso índice tenha sido identificado. Entretanto, a atividade normal da porfobilinogênio desaminase não exclui porfiria aguda intermitente porque algumas mutações no gene da porfobilinogênio desaminase leva a uma deficiência da enzima no fígado e em outros órgãos, mas não nos eritrócitos (1, 25). O diagnóstico definitivo pode também ser impossibilitado porque: 1) a margem de valores normais para a atividade de porfobilinogênio desaminase eritrocitária é extensa (até 3) e valores normais baixos e de portadores elevados sobrepõem-se; 2) a atividade enzimática é muito mais elevada em eritrócitos jovens do que nos mais velhos e, portanto, aumenta quando a eritropoiese é estimulada e 3) o processamento, armazenamento e transporte incorretos das amostras de sangue podem diminuir a atividade enzimática.

Avaliações das deficiências enzimáticas na coproporfiria hereditária e porfiria variegata são tecnicamente difíceis e devem ser executadas em extratos de células com mitocôndrias, como linfócitos ou fibroblastos cultivados. Estes testes estão disponíveis em muitos laboratórios europeus de referência, mas não na América do Norte.

Uma vez que os estudos bioquímicos tenham determinado o tipo de porfiria aguda, estudos de DNA podem identificar a mutação ou mutações causadoras da doença no gene defeituoso. Isso permite a avaliação rápida e precisa dos membros da família assintomáticos em risco por estudos de DNA. (Análise de Mutação para pacientes com porfiria aguda e membros de suas família estão disponíveis na *Mount Sinai School of Medicine, Department of Human Genetics, New York, New York* (Escola de Medicina

Monte Sinai, Departamento de Genética Humana, Nova Iorque, Nova Iorque). Contatar Dr. Kenneth Astrin [kenneth.astrin@mssm.edu] para informações.)

A maioria das mutações são específicas da família, com algumas notáveis exceções, incluindo a porfiria variegata na África do Sul (51) e a porfiria aguda intermitente no norte da Suécia (52), onde mutações particulares têm sido transmitidas através de gerações a partir de fundadores únicos.

Os pacientes com porfiria devem passar por aconselhamento genético e devem ser incentivados a informar os membros de sua família sobre a doença e suas características genéticas. O conhecimento sobre o seu estado genético possibilita aos membros da família tomar decisões informadas sobre seu estilo de vida e conhecer os riscos potenciais de certos medicamentos, preferencialmente antes do desenvolvimento de uma doença aguda.

Entretanto, a porfiria latente não deve ser interpretada como um risco que limita a saúde ou o seguro de vida. A porfiria aguda pode ser diagnosticada no período pré-natal com testes enzimáticos e estudos moleculares, mas isso está raramente indicado porque a perspectiva para a maioria dos portadores é favorável.

RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS

As crises agudas requerem tratamento dos sintomas e das complicações e terapêutica específica para a doença (isto é, hemina intravenosa) para restabelecer a homeostase do heme (veja Resumo dos Pontos-Chave e **Figura**).

Tratamento de Suporte e Sintomático

A hospitalização pode ser necessária para avaliação e tratamento de dor grave, náusea e vômito, para 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 identificadas 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, ansiedade e agitação.

O Resumo dos Pontos-Chave contém outras considerações no manejo desta situação.

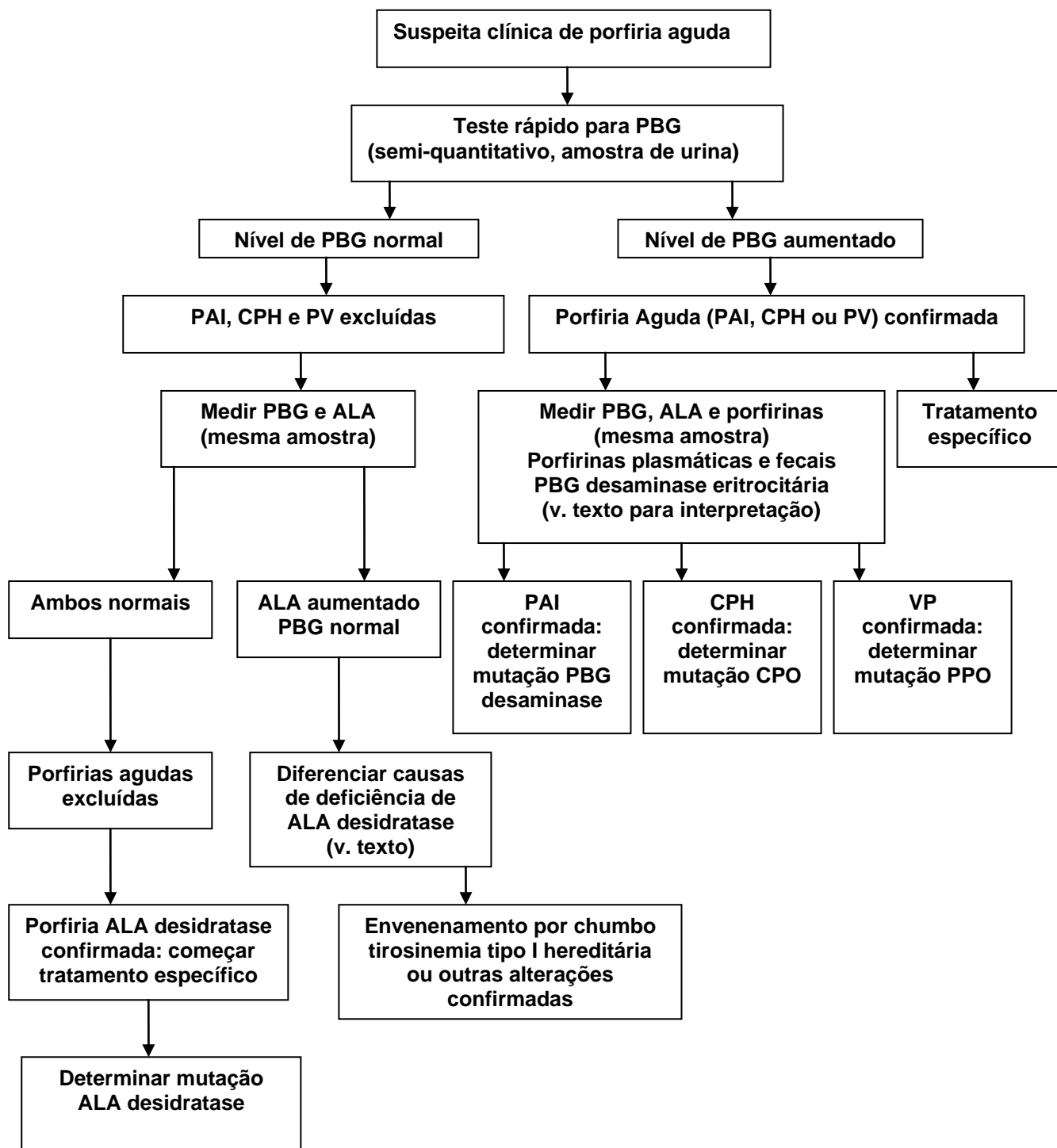
Estudos de caso prévios sugeriram que uma sobrecarga oral ou intravenosa de carboidratos pode beneficiar alguns pacientes (53, 54).

A sobrecarga de carboidratos fornece um reforço nutricional, tem algum efeito repressivo sobre a ALA sintase hepática (55, 56) e foi o tratamento padrão para crise agudas durante muitas décadas. Embora menos eficaz e específico do que a hemina, a sobrecarga de carboidrato 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. Quantidades de até 500 g diárias podem ser mais eficazes (57). Entretanto, grandes volumes de glicose a 10% podem aumentar o risco de hiponatremia. Crises graves ou prolongadas devem ser tratadas 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 são difíceis de tratar porque quase todas os medicamentos anticonvulsivantes 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 é importante, particularmente quando estas condições estão associadas a convulsões.

Figura. 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



Este esquema não é aplicável a pacientes que tenham sido recentemente tratados com hemina ou que tenham se recuperado de sintomas passados sugestivos de porfiria.

Níveis de ácido 5-aminolevulínico (ALA) e porfobilinogênio podem estar menos aumentados na coproporfiria hereditária (CPH) e porfiria variegata (PV) e diminuir mais rapidamente com a melhora que na porfiria aguda intermitente (PAI). A determinação da mutação dá a confirmação e facilita muito a detecção de familiares com porfiria latente.

CPO = coproporfirinogênio oxidase; PBG = porfobilinogênio; PPO = protoporfirinogênio oxidase

Tratamento com Hemina

A hemina Intravenosa direciona-se ao processo fisiopatológico de base, reprimindo a atividade hepática da ALA sintase, desta forma fazendo Diminuir a superprodução de ALA e de porfobilinogênio.

A hemina intravenosa, administrada em dosagem moderada (3 a 4 mg/kg de peso corporal por dia) é na sua maior parte captada no fígado podendo, pelo menos transitoriamente, reabastecer o estoque de heme esgotado que regula a síntese da ALA sintase. Não pode ser dada oralmente porque é catabolizada pela heme oxigenase durante a absorção intestinal.

Muitos estudos clínicos não controlados sugerem uma resposta clínica e bioquímica favorável à hemina (5 - 8, 10, 13,16, 17, 19, 58-60). No único estudo duplo-cego, controlado de terapêutica com hemina, foram selecionados aleatoriamente 12 pacientes com porfiria aguda para receber ou hemina (como heme arginato) ou placebo (12). Os 9 pacientes que foram readmitidos com crise subsequente receberam o tratamento que não tinham recebido durante a crise prévia. Este estudo encontrou reduções marcantes na excreção de porfobilinogênio urinário e forneceu indicações de benefício clínico (menos dor, menor necessidade de medicação da dor e uma permanência mais curta do hospital) associado à hemina. Entretanto, este estudo falhou em validade estatística, o tratamento foi atrasado por 2 dias em todos os casos, as avaliações clínicas eram limitadas e a informação sobre o que precipitou a crise (o que poderia afetar a possibilidade de remissão espontânea em um ou outro grupo) não foi registrada (18, 61, 62). Em um estudo maior, não controlado, com 22 pacientes e 51 crises agudas tratadas com heme arginato, o tratamento foi iniciado dentro de 24 horas da admissão em 37 das crises (73%). Todos os pacientes responderam (incluindo 2 pacientes com paresia) e a hospitalização foi inferior a 7 dias em 90% dos casos (16). Em geral, o início precoce do tratamento com hemina intravenosa esteve associado a um melhor resultado (10, 16,17, 59), sendo a hemina mais eficaz do que a glicose em reduzir a excreção de precursores de porfirina (3, 6, 7).

O tratamento com hemina deve ser iniciado cedo para a maioria das crises agudas (16, 59, 63-66). Embora haja recomendação para uma tentativa inicial com glicose intravenosa, a hemina é o tratamento preferido (16, 59, 63-66). A glicose é claramente menos eficaz e está recomendada somente para as crises leves, sem dor ou paresia. O regime padrão para o tratamento com hemina é 3 a 4 mg/kg infundido por via intravenosa uma vez por dia, durante 4 dias. A hemina (*Panhematin, Ovation Pharmaceuticals, Deerfield, Illinois*) está disponível nos Estados Unidos como hidroxí-heme (hematina) liofilizado para reconstituição com água estéril imediatamente antes da infusão, tendo sido aprovado pela FDA para tratar crises de porfiria aguda. O tratamento padrão de quatro dias custa aproximadamente 8000 dólares. Outra preparação de hemina, heme arginato, é mais estável em solução, mas não está disponível nos Estados Unidos. Recomendamos que esta hemina liofilizada seja reconstituída com albumina humana para aumentar sua estabilidade (60). Produtos de degradação formam-se rapidamente *in vitro* quando a hemina liofilizada é reconstituída com água estéril, conforme recomendado na bula. Estes produtos da degradação aderem às células endoteliais, plaquetas e fatores de coagulação causando um efeito anticoagulante transitório e, frequentemente, flebite no local da infusão (67-71). A flebite pode ser grave e pode comprometer o acesso venoso com a administração repetida. Na nossa experiência, a reconstituição com albumina aumenta a estabilidade da hemina liofilizada, diminui a incidência de flebite, impede o efeito anticoagulante e pode aumentar sua eficácia, (60), embora aumente o custo de tratamento. Outros efeitos colaterais incomuns da hemina incluem febre, dor, mal estar, hemólise, 1 caso de colapso circulatório, que resultou em completa recuperação após infusões subsequentes de hemina (72) e 1 caso da insuficiência renal transitória após

uma dose de 1000 mg (73). 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.

Está algumas vezes indicada a realização de espirometria diária para detectar disfunção respiratória, pelo menos até a crise começar a ser resolvida.

Um vez que pacientes com disfunção respiratória possam deteriorar rapidamente, recomendamos que sejam colocados em cuidados intensivos. Níveis de ALA e porfobilinogênio geralmente diminuem para valores normais se a terapia for iniciada cedo ou tarde, mas isso não necessariamente prediz a resposta clínica.

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

Os pacientes podem ter alta hospitalar dentro de alguns dias, embora recomendemos a conclusão do esquema padrão de 4 dias em ambulatório. Entretanto, quando o tratamento é atrasado, podem ocorrer danos neuronais avançados que demoram a recuperar. Portanto, se a eficácia da hemina não for imediatamente aparente, o tratamento por um período maior do que 4 dias deve ser considerado, embora não haja evidências de que isso melhore o resultado. 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. O tratamento com hemina pode ser feito em ambulatório ou em casa uma vez que isso facilita o pronto atendimento e reduz o custo de cuidados médicos em pacientes com crises freqüentes.

RECOMENDAÇÕES PARA PREVENÇÃO E FOLLOW UP

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 uma alimentação adequada (**Tabela 3**).

O uso 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 freqüentes 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 freqüentes quando os sintomas são confinados à fase luteínica do ciclo menstrual (41). A menos que os pacientes tenham outras indicações médicas para a ooforectomia, uma tentativa com análogos de GRH é preferível por ser reversível. O tratamento deve ser começado nos primeiros dias de um ciclo, e se as crises forem impedidas por vários meses, estrogênio (dado na forma de adesivos de baixa dosagem) pode impedir os sintomas de menopausa. Recomendamos um exame pelo ginecologista e determinações de densitometria óssea a cada 6 meses durante o tratamento. Em necessidade continua pode-se avaliar a cada 1 ou 2 anos, parando-se o tratamento.

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

ou porfiria variegata que tiveram 176 partos, os sintomas de porfiria estiveram ausentes em 92% destas gravidezes (74).

Por algumas mulheres experimentarem crises mais freqüentes durante a gravidez, o aconselhamento de mulheres que desejem engravidar deve ser individualizado. O agravamento dos sintomas durante a gravidez deve-se às vezes ao efeito prejudicial de medicamentos (por exemplo, metoclopramida) (75, 76), nutrição inadequada ou ambos. Crises recorrentes não cíclicas são às vezes impedidas por infusões semanais ou bisemanais de hemina (77). O tratamento freqüente 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 ortotópico pode ser considerado (28).

O transplante de hepatócitos ou o tratamento com substituição específica de genes são possíveis estratégias terapêuticas futuras.

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 sanguínea. (34).

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- (36-38, 40). Além disso, um estudo prospectivo cohort de 650 pacientes com porfiria aguda seguidos por 7 anos na França, encontrou 7 casos de carcinoma hepatocelular contra o esperado de 0.2 casos de acordo com o determinado pelas incidências nacionais de câncer primário de fígado específicas para idade e sexo (39). Então, assim como em outras condições que predispõe ao câncer de fígado, monitorações periódicas dos níveis de α -fetoproteína no soro e estudos imagiológicos do fígado parecem ser convenientes. É importante que se identifique depressão crônica e risco de suicídio (18) em pacientes com crises freqüentes 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% a 52% antes de 1970 (4, 78). O melhor prognóstico desde 1970 pode ser atribuída a um melhor diagnóstico, tratamento e prevenção; disponibilidade de hemina (introduzida em 1971); identificação de portadores com risco genético e redução no uso de medicamentos prejudiciais, tais como barbituratos e sulfonamidas. Em um estudo americano mais recente, 12 de 86 pacientes (14%) que tiveram o diagnóstico depois que 1971 morreram após hospitalização por crises agudas. Onze destes pacientes receberam hemina, mas somente após sua crise ter progredido a um estágio avançado, com 10 pacientes necessitando de ventilação mecânica (18). Estudos têm 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 (18) ainda com diagnóstico e tratamento atrasados frequentemente contribuindo (18, 74).

O Resumo dos Pontos-Chave pretende aumentar a conscientização sobre estas doenças, encorajar um diagnóstico mais exato e precoce e sugerir a instituição do tratamento específico mais cedo, com o objetivo de se obter um melhoramento adicional no prognóstico de pacientes que sofrem destas condições hereditárias.

Da *University of Texas Medical Branch*, Galveston, Texas; *University of Alabama* at Birmingham, Birmingham, Alabama; *University of Connecticut Health Center*, Farmington, Connecticut; *University of*

Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah; University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, Minnesota; University of California Davis Medical Center, Sacramento, Califórnia; Mount Sinai School of Medicine of New York University, Nova Iorque, Nova Iorque.

Agradecimentos: Os autores agradecem Desiree Lyon Howe, Diretor Executivo da *American Porfiria Foundation*, pelo apoio no manuscrito e Lisa Underhill pela assistência na redação.

Apoio Financeiro: Esta revisão foi apoiada em parte pela *American Porfiria Foundation*, por fundos a Dr. Anderson da *Food and Drug Administration* (FD-R-00-1459) americana e a *University of Texas Medical Branch General Clinical Research Center do National Center for Research Resources* (M01-RR0073); por fundos e contratos a Dr. Bonkovsky do *National Institutes of Health* (incluindo R01 DK38825, N01DK92326, e U01-DK065193 e M01-RR06192 a *University of Connecticut General Clinical Research Center*); e por fundos a Dr. Desnick do *National Institutes of Health* (incluindo um fundo para investigação (5 R01 DK26824) e um fundo (2 M01 RR00071) a *Mount Sinai General Clinical Research Center do National Center for Research Resources*).

Potenciais Conflitos de Interesse Financeiro: *Grants pending:* K.E. Anderson (*Ovation Pharmaceuticals*); *Grants received:* J.R. Bloomer (*Ovation Pharmaceuticals*).

Pedidos para Reprodução: Robert J. Desnick, PhD, MD, *Department of Human Genetics, Mount Sinai School of Medicine, Box 1498, Fifth Avenue at 100th Street, New York, NY 10029; e-mail, rjdesnick@mssm.edu.*

Endereço corrente do autor disponível em: www.annals.org.

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. **Bonkovsky 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 Porphyrins
448 15 March 2005 *Annals of Internal Medicine* Volume 142 • Number 6 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 Ferná´ndez C, Leal Ibarra T, Montañ´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 coproporphyrinuria. *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 aminolaevulinic acid 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 aminopyrrole 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, Mellemejkjaer 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, Ratnaike 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, Corrigall 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 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

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