

Como se transmitem?

Com exceção do tipo esporádico da porfíria cutânea tarda, as porfírias têm uma origem genética, com hereditariedade maioritariamente autossómica dominante (AD), ou seja, uma cópia alterada do gene é o suficiente para a pessoa desenvolver a doença. Cada pessoa portadora do gene mutado, tem 50% de probabilidade de passar o gene alterado para os seus filhos.

Algumas formas de porfíria, como a protoporfíria eritropoietica, são autossómicas recessivas (AR), pelo que implicam a alteração das duas cópias do gene para que haja expressão da doença.

A hereditariedade ligada ao X ocorre apenas na protoporfíria ligada ao X e raramente na Porfíria congénita eritropoietica.

Quando suspeitar de porfíria hepática aguda?

Deve suspeitar-se em todos os doentes que se apresentem com dor abdominal difusa e intensa semelhante a um quadro de abdómen agudo – presente em 92% dos doentes.

Associada a pelo menos 1 dos seguintes:

1. Alterações do sistema nervoso periférico: Fraqueza muscular, dor neuropática, alteração da sensibilidade
2. Alterações do sistema nervoso central: Ansiedade, confusão, alucinações, depressão, insónia, convulsões
3. Alterações autonómicas: Náuseas, vômitos, hipertensão arterial, taquicardia
4. Alterações cutâneas em áreas expostas a luz solar
5. Hiponatremia (presente em 32% dos doentes com porfíria hepática aguda)

Quando suspeitar de porfíria cutânea?

Deve suspeitar-se de porfíria cutânea na presença de fotossensibilidade cutânea contínua ou intermitente. Esta fotossensibilidade pode manifestar-se por pele frágil e erupções bolhosas nas áreas expostas a luz solar ou pele traumatizada, eritema ou apenas dor, sem outras alterações à observação.

Para mais informação consulte os sites de referência:

IPNET - International Porphyria Network <https://porphyrianeet.org>

NAPOS - The Drug Database for acute porphyria <https://drugs-porphiria.org>

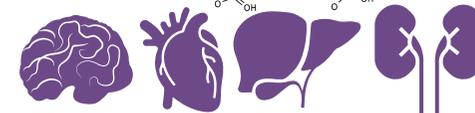
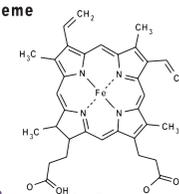
Bibliografia:

1. Ramanujam VM, Anderson KE. Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet.* 2016; 86:17.20.1-17.20.26.
2. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(1):17-26.
3. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):439-450.
4. Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology.* 2020; May;71(5):1546-1558.
5. Simon A, Pompilus F, Querbes W, et al. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. *Patient.* 2018;11(5):527-537.
6. Oliveira Santos M, Leal Rato M. Neurology of the acute hepatic porphyrias. *J Neurol Sci.* 2021 Sep 15;428:117605. doi: 10.1016/j.jns.2021.117605. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34375916.

Programa
RARE AWARENESS



Heme



O que são?

O **heme**, um pigmento que contém ferro, é um cofator essencial de inúmeras hemoproteínas. A maioria do heme é sintetizada na medula óssea e no fígado.

As **porfírias** são um conjunto de oito doenças metabólicas causadas pela alteração de uma das oito enzimas envolvidas na biossíntese do heme levando à acumulação de um ou mais compostos orgânicos, denominados de porfirinas.

Essa acumulação de porfirinas pode ocorrer em diferentes órgãos, sendo os principais a **medula óssea**, o **fígado**, e a **pele**, causando toxicidade.

Cada defeito enzimático corresponde a um tipo diferente de porfíria.

As porfírias podem ser classificadas de acordo com:

- O local principal de acumulação de porfirinas (hepatócitos – **porfírias hepáticas** – ou eritrócitos – **porfírias eritropoieticas**).
- De acordo com as principais características clínicas (**aguda e cutânea**).

Porfíria	Enzima afetada	Principal acumulação de porfirinas	Clínica	Modo de transmissão
Porfíria deficiente de ALA desidratase	ALAD	Hepática	Aguda	AR
Porfíria aguda intermitente	PBGD	Hepática	Aguda	AD
Coproporfíria hereditária	CPOX	Hepática	Aguda e cutânea	AD
Porfíria variegata	PPOX	Hepática	Aguda e cutânea	AD
Porfíria cutânea tarda	UROD	Hepática	Cutânea	Adquirida em 80% AD em 20%
Porfíria hepatoeritropoietica	UROD	Hepática e eritropoietica	Cutânea	AR
Porfíria congénita eritropoietica	UROS	Eritropoietica	Cutânea	AR Raramente ligada ao X
Protoporfíria eritropoietica	FECH	Eritropoietica	Cutânea	AR
Raramente ligada ao X	ALAS2	Eritropoietica		Ligada ao X



Com o apoio: Alnylam[®]
PHARMACEUTICALS

PORFÍRIAS



Qual a incidência e prevalência?

As porfirias são doenças **raras**, com uma aparente maior prevalência nos países escandinavos, no sudoeste espanhol e, na África do Sul, de porfíria variegata.

As porfirias hepáticas agudas têm uma prevalência de 1-5/10.000 habitantes, sendo a mais comum a porfíria aguda intermitente, com uma prevalência de mutação de 1/1.500 (a prevalência da doença clínica é de cerca de 1/10.000 mas a penetrância é baixa, ou seja, muitos indivíduos com a mutação não expressam clinicamente sinais de doença).

A prevalência da porfíria cutânea tarda é de cerca de 1/10.000.

Quais os sinais e sintomas?

As **porfirias agudas** manifestam-se por crises intermitentes de **sintomas abdominais** (92% dos doentes com porfíria aguda reportam dor abdominal), **neurológicos**, **autonómicos** e por vezes **cutâneos**, tendo frequentemente sintomas crónicos.

A presença de dor abdominal difusa e intensa associada a sintomas neurológicos, autonómicos ou cutâneos deve alertar para a possibilidade deste diagnóstico.

Tipicamente as crises apresentam **fatores desencadeantes** identificáveis: fármacos, atividade hormonal cíclica em mulheres jovens, doenças intercorrentes, stress psicológico ou outros fatores exógenos (como jejum prolongado, alterações na dieta, tabagismo, consumo excessivo de álcool).

As **porfirias cutâneas** tendem a produzir sintomas contínuos ou intermitentes envolvendo **fotossensibilidade cutânea**. Manifestam-se habitualmente de forma insidiosa como pele frágil e erupções bolhosas nas áreas expostas ao sol ou pele traumatizada. Na protoporfiria eritropoietica e na protoporfiria ligada ao X a fotossensibilidade ocorre logo após a exposição ao sol, manifestando-se como dor que persiste por horas. Pode ocorrer eritema ou edema ou podem não haver alterações à observação.

Algumas porfirias agudas (coproporfíria hereditária, porfíria cutânea variegata) também podem apresentar manifestações cutâneas.

Os sintomas de porfíria podem assemelhar-se aos de outras doenças mais comuns do foro gastrointestinal (doença inflamatória do intestino, síndrome de intestino irritável, gastroenterite); neurológico/neuropsiquiátrico (fibromialgia, síndrome de Guillain-Barré, psicose); ginecológico (endometriose) ou outras doenças abdominais agudas (apendicite, colecistite, peritonite, pancreatite ou oclusão intestinal). Isto pode levar a atrasos de vários anos no diagnóstico.



Como se faz o diagnóstico?

O diagnóstico é feito com recurso a testes iniciais simples.

Na suspeita de porfíria hepática aguda deve ser feita uma análise de urina para avaliação dos níveis de ácido aminolevulinico (ALA), porfobilinogénio (PBG), e porfirinas. Deve ser usada uma amostra aleatória de urina, idealmente colhida em crise, protegida da luz e deve ser enviada para um laboratório especializado juntamente com a informação clínica sobre o doente. Os testes são mais fiáveis quando as amostras são colhidas durante uma crise, uma vez que após as crises os níveis baixam.

As porfirinas urinárias não são específicas e não devem ser utilizadas isoladamente para o diagnóstico de porfíria hepática aguda.

Após a confirmação bioquímica do diagnóstico de porfíria pode ser feito o estudo genético para identificar a mutação e o tipo de porfíria hepática aguda. Deve considerar-se a realização de testes genéticos aos familiares dos doentes, de forma a identificar portadores de mutações com níveis potencialmente tóxicos de ALA e PBG.

As porfirias cutâneas cursam com porfirinas plasmáticas totais elevadas. O diagnóstico é feito através de quantificação de porfirinas nos eritrócitos, plasma, urina e fezes, bem como por análise genética.



Qual o tratamento?

A abordagem terapêutica divide-se na profilaxia das crises e tratamento das crises.

Tratamento das crises de porfíria hepática aguda:

- Eliminação dos fatores desencadeantes.
- Tratamento sintomático com fármacos não porfirinogénicos:
 - A dor requer frequentemente o uso de opióides. Em doentes com crises recorrentes pode desenvolver-se dor neuropática crónica;

- Os sintomas autonómicos (taquicardia e hipertensão) podem requerer terapêutica com betabloqueantes;
 - O tratamento das convulsões requer uma rápida correção das alterações eletrolíticas e pode ser difícil, uma vez que vários antiepilépticos são porfirinogénicos, privilegiando-se as benzodiazepinas;
 - A ansiedade e insónia podem também requerer tratamento com benzodiazepinas.
- Tratamento dirigido (reduz a acumulação de porfirinas):
- Dextrose por via oral ou IV pode interromper a crise e acelerar a recuperação;
 - Heme IV (sob a forma de hematina ou arginato de heme), mais eficaz do que a glicose, deve ser administrado de imediato nas crises graves. Minimiza o tempo e intensidade da crise, prevenindo extensão dos danos neurológicos.

Profilaxia das porfirias hepáticas agudas:

- Evitar fatores desencadeantes.
- Administrar hematina profilática (má opção como terapêutica crónica).
- Givosiran® (subcutâneo) 1 vez por mês, reduz a frequência e a gravidade das crises recorrentes.
- Há alguns casos clínicos reportados de doentes selecionados com crises recorrentes sem neuropatia significativa submetidos a transplante hepático, em última linha terapêutica curativa, com sucesso.

Profilaxia e tratamento porfirias cutâneas

- Proteção da pele e evicção da exposição solar.
- Tratamentos direcionados de acordo com o diagnóstico específico.

CENTRAL

Ansiedade, depressão, confusão, convulsões, alucinações, insónia.

PERIFÉRICO

Debilidade muscular, dor neuropática nas extremidades, perda sensorial, paralisia, cansaço, paralisia respiratória.

AUTÓNOMO

Náuseas e vômitos, hipertensão, taquicardia, obstipação, dores abdominais difusas e fortes, diarreia, dores nas costas ou no peito.

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

hiponatremia, urina escura ou avermelhada.

SINTOMAS CUTÂNEOS

As lesões na pele exposta ao sol só se verificam na coproporfíria hereditária (CPH) e na porfíria variegata (PV).

