

PATOLOGIAS ASSOCIADAS À DEFICIÊNCIA NA SÍNTESE DO GRUPO HEME

PATHOLOGIES ASSOCIATED WITH IMPAIRED SYNTHESIS OF HEME GROUP

Beatriz Baquião BUENO^{1,2}, Valéria Silva SOARES^{1,2}, Célia Figueiredo de OLIVEIRA^{1,3}

¹Centro Universitário Hermínio Ometto (UNIARARAS); ²Discente; ³Orientadora

Autor responsável: Beatriz Baquião Bueno e Valéria Silva Soares: Av. Dr. Maximiliano Baruto, n. 500, Jardim Universitário, Araras – SP. CEP: 13.607-339, E-mail: beatrizbaquiao@hotmail.com, valeriasisoares@gmail.com

RESUMO

As Porfirias são doenças neurológicas ou cutâneas associadas a deficiências hereditárias ou adquiridas, caracterizadas pela deficiência parcial na atividade de uma das enzimas da via de biossíntese do grupo heme, o que leva a uma diminuição dos níveis deste grupamento e ao acúmulo de seus precursores metabólicos. A primeira fase da biossíntese do grupo heme ocorre na mitocôndria, as fases intermediárias ocorrem no citosol e as fases finais ocorrem novamente na mitocôndria. Existem diversos fatores que participam do desencadeamento dessa doença, como fármacos, bebidas alcoólicas, hormônios, dietas, estresse, exposição aos raios solares, entre outros. A classificação das Porfirias é feita de acordo com a origem dos precursores em excesso, sendo, então, Porfirias Eritropoéticas ou Hepáticas. Também podem ser classificadas em Agudas e Crônicas, de acordo com as manifestações clínicas. Assim, sintomas neuropsiquiátricos, dores abdominais, vômitos, neuropatia aguda, convulsões e distúrbios mentais como alucinações, depressão, paranoia e ansiedades são referentes ao aspecto agudo. Já em casos crônicos, a manifestação clínica se dá sob a forma de fotossensibilidade cutânea. O tratamento é realizado após a descoberta dos sintomas. Sendo a Porfiria uma doença considerada rara e com poucos estudos relacionados a ela, este trabalho abrange suas principais características, diferenciando-a segundo sua classificação.

Palavras-chave: Grupo Heme; Porfirias; Classificação.

ABSTRACT

The porphyrias are cutaneous or neurological diseases associated with inherited or acquired deficiencies which are characterized by partial deficiency in activity of the enzymes of the biosynthesis pathway of heme group, that leads to decreased levels in this group and to the accumulation of its metabolic precursors. The first step of heme biosynthesis occurs in mitochondria; the intermediate phases occur in the cytosol and final phases occur again in the mitochondria. There are several factors that participate in triggering of the disease such as drugs, alcohol, hormones, diet, stress, exposure to sunlight, among others. The classification of porphyrias is made according to the origin of the precursor in excess being Hepatic or Erythropoietic Porphyrias. These are also classified according to the clinical manifestations in Acute or Chronic, being neuropsychiatric symptoms, abdominal pain, vomiting, acute neuropathy, seizures and mental disturbances such as hallucinations, depression, paranoia and anxiety related to acute aspect. In chronic cases the clinical manifestation takes the form of cutaneous photosensitivity. The treatment is carried out after the detection of the symptoms. Porphyria is considered a rare disease with few studies related to it, this work covers its main characteristics differentiating it according to their classification.

Keywords: Heme Group; Porphyrias; Classification.

INTRODUÇÃO

As Porfirias constituem um grupo de pelo menos oito doenças neurológicas ou cutâneas associadas a deficiências hereditárias ou adquiridas, que são caracterizadas por uma deficiência parcial na atividade de uma das enzimas da via de biossíntese do grupo heme, o que leva a uma diminuição dos níveis deste grupamento e ao acúmulo de seus precursores metabólicos (PIERACH, 2011).

Apesar de relatos sugerirem que Hipócrates já tinha tido contato com portadores de Porfiria e reconhecia a doença, foi Felix Hoppe-Seyler que, em 1874, a descreveu bioquimicamente. Contudo, a primeira descrição oficial de um caso de Porfiria Aguda como uma síndrome foi feita pelo médico holandês B. J. Stokvis em 1889. O termo Porfiria vem do grego *porphura*, que significa “pigmento roxo na urina” (NAOUM, 2013).

Sendo assim, a Porfiria é de conhecimento médico desde o século XIX. Nessa época, a doença ocorria na região dos Balcãs, na Europa, local supersticioso com muitas lendas sobre vampiros, lobisomens e outros seres sobrenaturais. Acredita-se que a origem desse mito se deve à similaridade entre a característica clínica da doença e o folclore. Em 1985, o bioquímico David Dolphin propôs uma ligação entre a Porfiria e o folclore vampírico. Reparando que essa condição é tratada com sangue intravenoso, Dolphin sugeriu que o consumo de grandes quantidades de sangue poderia resultar, de alguma maneira, no transporte da hemoglobina através da parede do estômago e para a corrente sanguínea. Desta maneira, os vampiros eram meros indivíduos sofrendores de Porfiria que procuravam substituir o sangue e aliviar os sintomas da doença (SANTOS et al., 2013).

Uma das mais famosas lendas em todo mundo, a do lobisomem, provavelmente surgiu de indivíduos portadores de um tipo de Porfiria, a Eritropoiética Congênita. Conhecida como doença de Günther, o paciente acumula uroporfirinogênio I e coproporfirinogênio I, ocasionando fragilidade e fotossensibilidade da pele, o que resulta em cicatrizes e deformações cutâneas (HUSSAIN & AHMED, 2013).

A Porfiria possivelmente vitimou diversas figuras históricas conhecidas, como o Rei George

III da Inglaterra, que apresentava sintomas parecidos com os da Porfiria Aguda, havendo relatos de outros membros da Família Real que apresentaram os mesmos sintomas. O pintor Vincent Van Gogh também apresentava sintomas da Porfiria Intermitente Aguda (BONKOVSKY, 2005).

O escultor mineiro Antonio Francisco Lisboa, conhecido como Aleijadinho, provavelmente sofria de Porfiria, possivelmente do tipo Variegata, comum na tribo dos Banthus na África. Aleijadinho era filho de português com uma escrava africana. Há relatos de que Aleijadinho possuía hábitos incomuns, como trabalhar protegido por um toldo, sair para trabalhar de madrugada e retornar à noite e sempre usar roupas de mangas compridas. Segundo artigos da *Folha de São Paulo* de 16 de março de 1998, havia relatos de que o escultor era portador de Hanseníase, entretanto, seus ossos apresentavam pontos avermelhados. Para averiguar se esses pontos eram resquícios de porfirinas, seus ossos foram exumados pela Universidade Federal de Juiz de Fora (NASCIMENTO, 2008).

A manifestação de um quadro de Porfiria pode estar associada ou ser exacerbada por uma série de agentes causais, como fármacos, bebidas alcoólicas, hormônios, dietas, estresse, exposição aos raios solares, entre outros (BLOOMER & MCGUIRE, 2007).

As Porfirias são subdivididas em Hepáticas Agudas, Hepáticas Crônicas e, por fim, Eritropoiéticas Crônicas (Porfiria Eritropoiética Congênita e Protoporfiria Eritropoiética). Essa classificação é feita de acordo com a origem dos precursores e segundo as manifestações clínicas (SASSA, 2006a).

O presente trabalho tem como objetivo realizar o levantamento bibliográfico utilizando banco de dados, como Pubmed, Scielo, Biblioteca do Centro Universitário Hermínio Ometto e Google Scholar no período de 2003 a 2014, com ênfase nas principais características das Porfirias, diferenciando-as segundo a classificação.

BIOSSÍNTESE DO GRUPO HEME

O grupo heme, conforme a Figura 1, é composto por um anel porfirínico no qual se

acomoda, em seu centro, um átomo de ferro ligado a quatro átomos de nitrogênio e essencial a muitas

proteínas, como a hemoglobina, a mioglobina e os citocromos C e p450 (VOET & VOET, 2006).

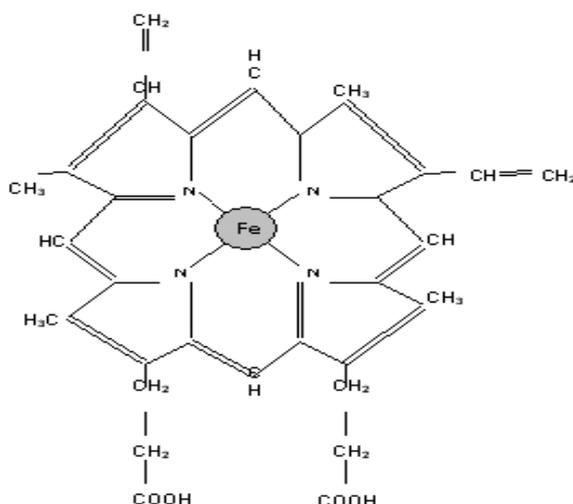


Figura 1 Grupo heme. Estrutura composta por átomos de carbono e nitrogênio obtidas por meio da Glicina e do Acetato.

Fonte: Naoum (2013).

É um grupo prostético utilizado em inúmeros processos no organismo, como no transporte de oxigênio para o sangue e tecidos por meio da hemoglobina, no transporte de oxigênio para os músculos por meio da mioglobina, no metabolismo dos citocromos e no controle da

síntese proteica e diferenciação celular. A síntese do grupo heme, conforme aponta a Figura 2 a seguir, acontece no fígado, havendo três grandes fases: duas dentro da mitocôndria e uma maior que acontece no citosol (GONZÁLEZ & SILVA, 2006).

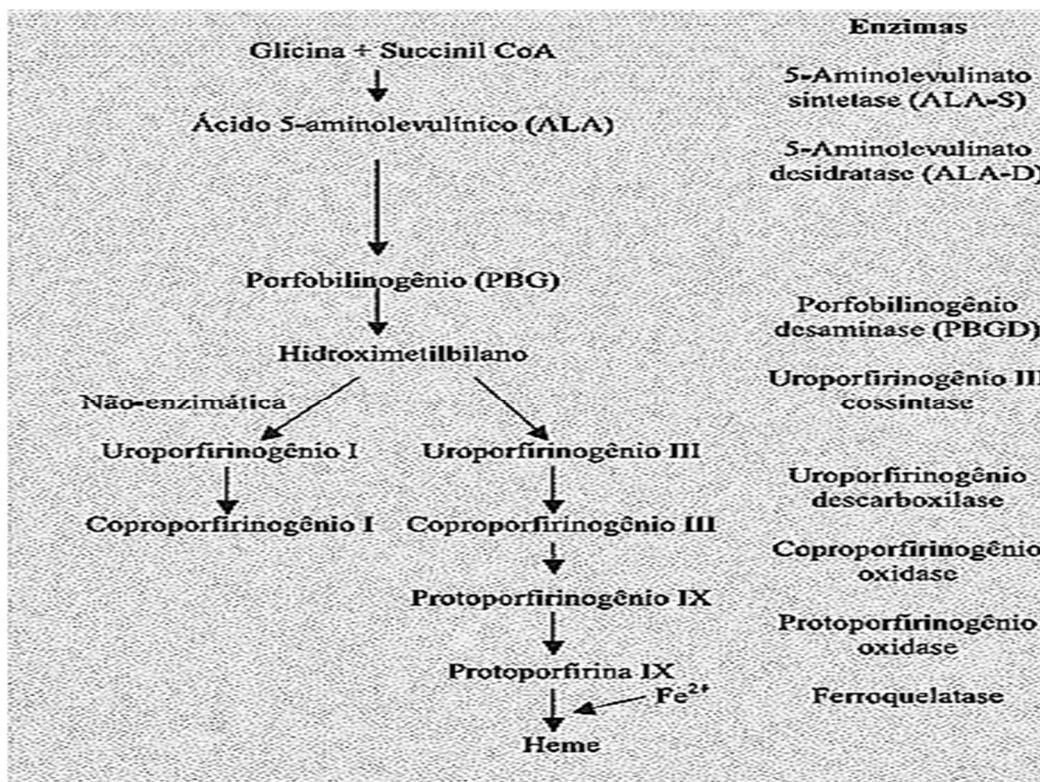


Figura 2 Via de biossíntese do grupo heme com base nas reações enzimáticas.

Fonte: Adaptada de Anderson (2007).

A primeira fase, chamada de etapa limitante, acontece na mitocôndria com a condensação da Succinil-CoA, derivada do ciclo do ácido cítrico nas mitocôndrias, com a molécula de Glicina. Essa reação é catalisada pela enzima Aminolevulinato Sintetase (ALA-S), o que forma o substrato inicial para a síntese do grupo heme chamado de Ácido Delta Aminolevulínico (ALA), o qual é transportado para o citoplasma. Essa etapa funciona com um mecanismo de *feedback* negativo. Nesse caso, quanto maior a concentração do grupo heme, menor a ação da ALA-S e vice-versa (MURRAY et al., 2013).

A partir da formação do ALA, surge o Porfobilinogênio (PBG), que forma o Uroporfirinogênio I (URO I), e, ao sofrer ação da enzima Porfobilinogênio Desaminase (PBG-D), é convertido em Uroporfirinogênio III (URO III). Assim, o URO I é transformado em Coproporfirinogênio I (COPRO I), e o URO III, em Coproporfirinogênio III (COPRO III) por meio da ação enzimática da Uroporfirinogênio Descarboxilase (URO-D), desencadeando uma sequência de quatro grupos acetil do URO, o que origina o 7-, 6-, 5- e o 4-carboxil Porfirinogênio ou o Coproporfirinogênio (COPRO). Consequentemente, se converte em Protoporfirinogênio (PROTO) por meio de outra reação enzimática originada pela Coproporfirina Oxidase (COPRO oxidase) (BALWANI & DESNIK, 2012).

Dando continuidade à biossíntese do grupo heme, ocorre a ação da enzima Protoporfirinogênio Oxidase (PROTO oxidase), formando a Protoporfirina (SASSA, 2006a). Finalmente, para que se forme a estrutura completa do grupo heme, existe a necessidade de se incorporar o Ferro no centro da Protoporfirina, o que ocorre por meio da ferroquelatase, que é uma proteína associada à membrana mitocondrial interna (NELSON & COX, 2006).

Para que o Ferro seja incorporado no anel, deve estar na forma ferrosa (Fe^{2+}); se estiver na forma férrica (Fe^{3+}), o heme não consegue utilizá-lo na sua síntese. O Fe^{2+} vai ser desidrogenado e se ligará aos quatro Nitrogênios existentes, fazendo

quatro ligações. Assim, sobrarão mais duas posições a serem ligadas à hemoglobina e à molécula de Oxigênio (ANDERSON, 2007).

A regulação da biossíntese do grupo heme se expressa de maneiras diferentes conforme sua origem, Eritropoiética e Hepática. De acordo com Voet e Voet (2006), os dois principais sítios de biossíntese que existem no grupo heme são as células de linhagem Eritropoiética, que sintetizam cerca de 85%.

CLASSIFICAÇÃO

A causa da doença está relacionada ao *déficit* enzimático e pode ser originada de forma hereditária ou adquirida. Em casos de Porfíria Hereditária, o portador nasce com um distúrbio genético que leva à deficiência de determinada enzima, a qual participa na formação do grupo heme. Nas Porfírias Adquiridas, o defeito metabólico é decorrente da inibição enzimática secundária à toxina ou droga, o que afeta a formação de uma ou mais porfirinas. Por exemplo, na intoxicação pelo Chumbo, pode ocorrer inibição da enzima PBG-D, e esse fato promoverá a elevação de ALA (FRANK, 2010).

As Porfírias são, na maioria das vezes, dosadas a partir da extração das porfirinas com solventes seletivos, e em seguida realiza-se a leitura espectrofotométrica de suas frações (BADMINTON & ELDER, 2005). Métodos fluorimétricos também são utilizados. Para avaliar o perfil urinário de porfirinas em fases latentes, esses métodos não são sensíveis. Contudo, os melhores métodos para se dosarem as porfirinas são os cromatográficos (WOLFF; FRANK; POBLETE-GUTIÉRREZ, 2006).

A classificação das Porfírias é feita de acordo com a origem dos precursores em excesso. Quando as porfirinas se acumulam no fígado, a doença é denominada Porfírias Hepáticas. Por outro lado, quando as porfirinas se acumulam nos eritrócitos e eritroblastos, a doença é denominada Porfírias Eritropoiéticas. Além de serem classificadas conforme as manifestações clínicas em Agudas ou Crônicas, conforme aponta o Quadro 1 a seguir (PIERACH, 2011).

Quadro 1 Classificação das Porfirias.

| | | |
|---------------------------|-------------------------------------|--|
| Porfirias Agudas | Porfirias Hepáticas Agudas | Porfiria Intermitente Aguda (PAI) |
| | | Porfiria por Deficiência da ALA Desidratase (PAD) |
| Porfirias Crônicas | Porfirias Hepáticas Crônicas | Coproporfiria Hereditária (CPH) |
| | | Porfiria Variegata (PV) |
| | Porfirias Eritropoiéticas | Porfiria Cutânea Tarda (PCT) |
| | | Porfiria Hepatoeritropoiética (PEP) |
| | | Porfiria Eritropoiética Congênita (PEC) |
| | | Protoporfiria Eritropoiética (PPE) |

✓ **Porfirias Agudas Hepáticas**

Porfiria Intermitente Aguda (PAI)

É uma doença decorrente de um distúrbio autossômico dominante, caracterizado pela deficiência da enzima PBG-D, podendo variar sua atividade entre 50 e 98% do normal (BONKOVSKY, 2005).

A prevalência da PAI é de 1 a 2 casos a cada 100.000 habitantes; porém, é interessante destacar que 80% dos carregadores do gene mutado são assintomáticos (LOPES et al., 2008).

Clinicamente, pacientes com PAI apresentam ataques de dor abdominal, tetraparesia flácida (caracterizada por perda de força muscular e sensibilidade) e sintomas neuropsiquiátricos. A dor abdominal pode ser acompanhada por taquicardia, hipertensão, constipação e retenção urinária aguda. Os sintomas neuropsiquiátricos como alucinações, confusão, psicose e crise convulsivas, ansiedade, depressão, insônia, desorientação são comuns em quase todos os casos (PISCHIK; KAUPPINEN, 2009).

O primeiro passo no diagnóstico da PAI é a dosagem urinária da ALA e PBG nas crises. A excreção urinária de ALA, em pessoas normais, costuma ser abaixo de 7 mg, e a de PBG, de 2 mg em 24 horas. Nas crises de PAI, a quantidade excretada de ambos pode ser várias vezes maior. Mesmo fora das crises, o valor dessas porfirinas pode estar elevado, o que permite o diagnóstico nos pacientes com PAI Latente. A detecção da mutação da PBG-D é o último passo para diagnosticar a PAI (SASSA 2006b).

O primeiro passo para o tratamento da PAI consiste em identificar e remover precipitantes (drogas, álcool, hormônios). Em geral, os pacientes precisam de tratamento hospitalar, devendo ser controlados os sintomas, como a administração de Morfina para alívio da dor. O tratamento específico é basicamente feito por meio de 300 g/dia de carboidrato, como glicose e insulina, que juntos tornam-se mais efetivos. Em alguns casos, administra-se Hematina para a diminuição da intensidade dos ataques (SOONAWALLA et al., 2004).

Porfiria por Deficiência da ALA Desidratase (PAD)

É um tipo muito raro de Porfiria, sendo autossômica recessiva e ocorre devido a uma mutação no gene que codifica a enzima ALA-D. Menos de 10 casos foram descritos até o momento no mundo, e a atividade da enzima é apenas 5% do normal. A intoxicação por Chumbo e a tirosinemia hereditária tipo I podem causar a inibição da enzima, desencadeando, assim, os sintomas de Porfiria que são semelhantes aos da PAI, apresentando crises de vômito, dor abdominal, sintomas neuropsiquiátricos, entre outros. Pode ser diagnosticada pelo aumento de ALA e COPRO III tanto na urina quanto nas fezes. Há também o aumento da zinco-protoporfirina eritrocitária, já que esta funciona como cofator da ALA-D (SIEGSMUND et al., 2010).

O tratamento da PAD é idêntico ao da PAI, sendo necessário identificar os sintomas para que se possa administrar a melhor terapia (SOONAWALLA et al., 2004)

Coproporfiria Hereditária (CPH)

A CPH ocorre devido à deficiência da enzima Coproporfirinogênio Oxidase (COPRO oxidase). É uma doença de caráter autossômico dominante, que apresenta 50% da atividade enzimática e tem prevalência de 1 a 9 casos a cada 1.000.000 de habitantes em todo o mundo. Os sintomas são os mesmos característicos das Porfirias Hepáticas Agudas, diferenciando-se apenas por apresentar lesões cutâneas. Dessa forma, 89% dos pacientes apresentam dor abdominal, 33%, sintomas neurológicos, 28%, sintomas psiquiátricos, 25%, sintomas cardiovasculares e 14% apresentam sintomas cutâneos como lesões bolhosas em áreas expostas. Laboratorialmente há aumento de COPRO III na urina e nas fezes. Durante as crises da CPH, a ALA e a PBG apresentaram-se aumentadas na urina (SASSA, 2006b).

A CPH deve ser tratada conforme descrito na PAI, além de se evitar a exposição à luz solar (MINDER et al., 2009).

Porfíria Variegata (PV)

Doença autossômica dominante que causa deficiência da enzima Protoporfirinogênio Oxidase (PROTO oxidase). A atividade dessa enzima em indivíduos heterozigotos permanecerá em torno de 50% do normal e em indivíduos homozigotos poderá chegar a 20%. Sua prevalência está diretamente associada aos brancos da África do Sul, apresentando

3 casos a cada 1.000 habitantes nessa região (LOPES et al., 2008).

O nome da doença está relacionado à apresentação clínica variável, podendo levar a quadro neurovisceral, à fotossensibilidade ou a ambos. As manifestações cutâneas da PV são mais evidentes do que nas CPH e ocorrem em áreas expostas à luz (rosto, pescoço, antebraços e mãos, principalmente). Observam-se bolhas e úlceras em diversas fases de cicatrização, além de áreas de fragilidade mecânica sobre protuberâncias ósseas. Os sintomas neuroviscerais (dor abdominal, constipação, neuropatia periférica, entre outros) são semelhantes aos da PAI (SANTOS; GONZZANI; GROKE, 2010).

Pode ser diagnosticada pelo aumento de protoporfirinogênio (PROTO) e coproporfirinogênio (COPRO) fecais, sendo que o último pode ser encontrado aumentado também na urina. Como toda Porfíria Hepática Aguda apresenta aumento de ALA e PBG urinários, estes poderão se apresentar normais ou levemente aumentados fora das crises de PV (ANDERSON, 2005).

O tratamento é sintomatológico como todas as Porfirias Agudas, sendo indicado que se evite exposição à luz solar, já que na PV existem quadros de fotossensibilidade (HANDSCHIN et al., 2005).

O Quadro 2 a seguir apresenta a classificação das Porfirias Hepáticas Agudas.

Quadro 2 Classificação das Porfirias Hepáticas Agudas.

| DOENÇA | DEFICIÊNCIA | ENZIMA DEFICIENTE | MANIFESTAÇÃO CLÍNICA | DIAGNÓSTICO LABORATORIAL |
|--|-----------------------|------------------------|--|--|
| Porfíria Intermitente Aguda (PAI) | Autossômico Dominante | PBG-D (50-98%) | Dor abdominal e neuropsiquiátricos | ↑ ALA e PBG urinário |
| Porfíria por Deficiência da ALA (PAD) | Autossômico Recessivo | ALA-D (5%) | Dor abdominal e neuropsiquiátricos | ↑ ALA e COPRO-PORFIRINA na urina e nas fezes |
| Coproporfíria Hereditária (CPH) | Autossômico Dominante | COPRO-OXIDASE (50%) | Alguns casos de lesão cutânea | ↑ COPRO-PORFIRINA na urina e fezes |
| Porfíria Variegata (PV) | Autossômico Dominante | PROTO-OXIDASE (20-50%) | Sintomas cutâneos mais evidentes e severos | ↑ COPRO-PORFIRINA e PROTO fecais |

✓ **Porfirias Crônicas**

Porfíria Hepática Crônica

Porfíria Cutânea Tarda (PCT)

A mais vulgar das Porfirias é a PCT, e ocorre em função da deficiência da enzima Uroporfirinogênio Descarboxilase (URO-D). Para que as manifestações clínicas se iniciem, a atividade enzimática deve se apresentar em 25% ou menos. É uma doença geralmente adquirida, no entanto, alguns doentes podem apresentar deficiência genética de URO-D, que contribui para o desenvolvimento da PCT. Sua prevalência é em torno de 1 caso a cada 10.000 habitantes, podendo variar de acordo com cada país (POBLETE-GUTIÉRREZ et al., 2006).

As manifestações clínicas são vesículas e bolhas, seguidas de erosões e crostas que ocorrem predominantemente nas áreas expostas ao sol e sujeitas à trauma, como face, dorso das mãos e dos pés. Praticamente todos os doentes apresentam fragilidade da pele (MAMONE et al, 2014). Outra característica muito importante é a presença de hemossiderose hepática e reflexo da sobrecarga de Ferro presente nos pacientes. Na maioria das vezes, os portadores da mutação do gene URO-D não desenvolve a PCT, porém, desencadeadores ambientais podem contribuir para que ocorra a manifestação da doença, como álcool, infecção por vírus da hepatite C, exposição a estrógenos, infecção pelo HIV, hemodiálise, tumores hepáticos malignos ou benignos, fatores que aumentam o conteúdo do Ferro no organismo (HO et al, 2003).

Laboratorialmente, observa-se aumento urinário de URO e 7-carboxil porfirina. É característica da doença a presença de isocoproporfirina nas fezes, em razão da deficiência da URO-D, que possibilita a oxidação

do 5-carboxil porfirinogênio por meio da enzima COPRO Oxidase, formando o dehidroisocoprorogênio, que, ao sofrer hidratação, forma a isocoproporfirina (BALWANI & DESNIK, 2012).

O tratamento para a PCT consiste em metodologias utilizadas para prevenir as lesões hepáticas e cutâneas, como a Flebotomia e administração de Difosfato de Cloroquina em doses baixas, além da administração de Intérferon Alfa (IFN-a) e Eritropoietina Humana Recombinante (DINARDO et al., 2010).

Porfíria Hepatoeritropoiética (PEP)

A PEP é um tipo de Porfíria de herança autossômica recessiva, sendo a mais rara de todas as Porfirias. Caracteriza-se pela deficiência de Uroporfirinogênio Descarboxilase (URO-D), por mutação homozigótica ou dupla heterozigótica. A atividade catalítica da URO Descarboxilase está abaixo de 10% do nível normal. Clinicamente, a doença é bastante semelhante à Porfíria Eritropoiética Congênita, sendo caracterizada por lesões bolhosas cutâneas, hipertricose e cicatrizes cutâneas, urina rosa ou avermelhada, anemia hemolítica e esplenomegalia. Laboratorialmente, é similar à PCT, ambas caracterizadas por excreção urinária de URO e 7-carboxil porfirina e excreção fecal de isocoproporfirina. Há, ainda, aumento de protoporfirina eritrocitária ligada ao Zinco (SASSA, 2006b).

Recomenda-se para tratamento da PEP a fotoproteção, evitando-se exposição solar e traumas, além de inverter os turnos dia-noite (POBLETE-GUIÉRREZ et al., 2006).

O Quadro 3 a seguir apresenta a classificação das Porfirias Hepáticas Crônicas.

Quadro 3 Classificação das Porfirias Hepáticas Crônicas.

| DOENÇA | DEFICIÊNCIA | ENZIMA DEFICIENTE | MANIFESTAÇÃO CLÍNICA | DIAGNÓSTICO LABORATÓRIAL |
|--|---|-------------------|---|---|
| Porfíria Cutânea Tarda (PCT) | Adquirida: Hepatite C, HIV, Tumores hepáticos, etc. | URO-D (25%) | Lesão cutânea e hemossiderose hepática devido à sobrecarga de Ferro | ↑URO, 7-carboxil e ISOCO-PROPORFIRINA nas fezes |
| Porfíria Hepatoeritropoiética (PEP) | Autossômico Recessivo | URO-D (10%) | Quadros cutâneos, anemia hemolítica e esplenomegalia | ↑URO, 7-carboxil e ISOCO-PROPORFIRINA nas fezes e PROTO ligada ao Zinco |

✓ **Porfirias Eritropoiéticas**

Porfíria Eritropoiética Congênita (PEC)

Primeira Porfíria descrita, no ano de 1874, é uma doença autossômica recessiva que se caracteriza pela deficiência quase completa da Uroporfirinogênio Sintetase (URO-S) e resulta na diminuição de 80 a 90% da atividade normal da enzima. É muito rara, acometendo, principalmente, crianças menores de 2 anos, e sua prevalência é de menos de 1 caso a cada 1.000.000 de habitantes. A deficiência enzimática leva ao acúmulo de URO III e COPRO I. A manifestação clínica se dá sob a forma cutânea e hematológica e pode apresentar hemólise leve ou moderada, levando a um quadro de anemia e esplenomegalia secundária. O quadro cutâneo é caracterizado por fragilidade cutânea e formação de bolhas nas áreas foto expostas, como mãos e face. Há infecções cutâneas secundárias de repetição e cicatrização exacerbada (GRANADA et al., 2009).

Em decorrência do acúmulo de porfirinas, a urina pode ser rosada ou avermelhada. Podem ocorrer alterações significativas de arcabouço ósseo, decorrentes tanto da expansão medular secundária à anemia quanto da deficiência de vitamina D. A cegueira pode ser decorrente de cicatrizes lenticulares e lesão hepática, que, apesar de incomum, também pode ocorrer. Para diagnóstico laboratorial, observa-se a presença de URO I, e COPRO I e 7-carboxil porfirina em quantidades elevadas no sedimento urinário. As porfirinas fecais também estarão elevadas, como o COPRO I (DINARDO et al., 2010).

Quanto ao tratamento dessa forma de Porfíria, deve-se evitar o contato com a luz solar e fazer uso de pomadas e antissépticos. Porém, em alguns pacientes administra-se carvão oral, além de

se realizar a esplenectomia, que consiste na supressão da eritropoiese a fim de aliviar a anemia hemolítica e minimizar os sintomas relacionados à excreção da porfirina (GONZÁLEZ & SILVA, 2006).

Protoporfíria Eritropoiética (PPE)

É uma doença de característica autossômica dominante, havendo deficiência parcial da enzima Ferroquelatase, que apresenta apenas de 10 a 25% da atividade normal, enquanto os portadores assintomáticos apresentam cerca de 50% da atividade enzimática. Manifesta-se nos primeiros anos da infância, início do contato com raios solares, e sua prevalência gira e torno de 1 a 9 casos a cada 1.000.000 de habitantes (LONGO et al., 2013). A deficiência provoca acúmulo de protoporfirina nos eritrócitos. Esse excesso passa através do fígado para a bili, sendo excretada pelas fezes. Os sintomas são fotossensibilidade, atingindo principalmente face e dorso das mãos, áreas de eritema e edema difusos, com sensação de queimação local (MAMONE et al., 2014).

Laboratorialmente, observam níveis aumentados de protoporfirina nos eritrócitos, no plasma e nas fezes. Como a protoporfirina é insolúvel, não é excretada na urina, dificultando, assim, o diagnóstico (LAU & LAM, 2008).

O tratamento consiste em evitar a exposição à luz solar e fazer uso de beta-carotenos, com o intuito de fornecer uma coloração amarelada à pele, possibilitando maior resistência à radiação solar. É indicado também o uso contínuo de protetores solares, pomadas à base de Zinco e administração de Hematina (ANDERSON, 2005).

O Quadro 4 a seguir apresenta a classificação das Porfirias Eritropoiéticas Crônicas.

Quadro 4 Classificação das Porfirias Eritropoiéticas Crônicas.

| DOENÇA | DEFICIÊNCIA | ENZIMA DEFICIENTE | MANIFESTAÇÃO CLÍNICA | DIAGNÓSTICO LABORATORIAL |
|--|-----------------------|--------------------------|--|---|
| Porfíria Eritropoiética Congênita (PEC) | Autossômico Recessivo | URO-S (80-90%) | Quadros cutâneos, anemia hemolítica e esplenomegalia | ↑ URO I, COPRO I, 7-carboxil na urina e porfirinas fecais |
| Protoporfíria Eritropoiética (PPE) | Autossômico Dominante | FERROQUELATAS E (10-25%) | Fotossensibilidade | ↑ PROTO nos eritrócitos, plasma e fezes |

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As Porfirias são doenças raras e há grande complexidade dos mecanismos envolvidos, pois são acarretadas por uma única sequência fisiológica, na síntese do grupo heme. Apresentam manifestações clínicas variadas, gerando, assim, dificuldades de diagnóstico. Por isso, devem ser muito bem compreendidas para que o clínico possa tomar medidas certas quanto ao tratamento. Deve ser oferecido aconselhamento genético ao portador da Porfiria e seus familiares para que se identifiquem os indivíduos susceptíveis de desenvolver ou transmitir a doença, já que, em muitos casos, a doença permanece assintomática por determinado momento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, K. E. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. **American College of Physicians**, v. 142, n. 6, p. 439- 451, 2005.
- ANDERSON, K. E. Porfirias Distúrbios da Nutrição e do Metabolismo – Cap. 141 – Porfirias. **Manual Merck**, 2007.
- BADMINTON, M. N.; ELDER, G. H. Molecular mechanisms of dominant expression in porphyria. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 28, n. 3, p. 277-86, 2005..
- BALWANI, M.; DESNIK, R. J. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. Department of Genetics and Genomic Sciences. **Mount Sinai School of Medicine**, New York, 2012.
- BLOOMER, J. R.; McGUIRE, B. M. Intermittent unexplained abdominal pain: is it porphyria? **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 5, n. 11, p. 1255-8, 2007.
- BONKOVSKY, H. L. Neurovisceral porphyrias: what a 15. hematologist needs to know. **Hematol Am Soc Hematol Educ Program**, p. 24-30, 2005.
- DINARDO, C. L. et al. A. Porfirias: quadro clínico, diagnóstico e tratamento. **Rev Med (São Paulo)**, v. 89, n. 2, p. 106-14, 2010.
- FRANK, E. L. *Porphyryns and Porphyrias*. **University of Utah & Arup Laboratories Salt Lake City**, Utah, 2010.
- GONZÁLEZ, F. H. D; SILVA, S. C. Bioquímica clínica de proteínas e compostos nitrogenados – Bioquímica do grupo heme. In. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. 2. ed. Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio grande do Sul, 2006.
- GRANADA, B. X. et al. The very first description of a patient with hepatoerythropoietic porphyria in Argentina. **Biochemical and molecular studies. Cell Mol Biol (Noisy-le-gran)**, v. 55, n. 1, p. 61-5, 2009.
- HANDSCHIN, C. et al. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1alpha. **Cell**, v. 122, n. 4, p. 505-15, 2005.
- HO, A. Y. et al. Precipitation of porphyria cutânea tarda by imatinib mesylate? **British Journal of Haematology**, v. 121, n. 2, p. 375, 2003.
- HUSSAIN, S. M.; AHMED, S. I. Congenital Erythropoietic Porphyria- Gunther's Disease Basis for Werewolves and Vampires. **Journal of Rawalpindi Medical College (JRMC)**, v. 17, n. 2, p. 300-301, 2013.
- LAU, K. C.; LAM, C. W. Automated imaging of circulating fluorocytes for the diagnosis of erythropoietic protoporphyria: a pilot study for population screening. **Journal of Medical Screening**, v. 15, n. 4, p. 199-203, 2008.
- LONGO, D. L. et al. **Manual de Medicina de Harrison**. 18. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- LOPES, D. A. et al. Porfiria aguda intermitente: relato de caso e revisão da literatura. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 20, n. 4, p. 429-34, 2008.
- MAMONE, L. et al. Photodynamic inactivation of Gram-Positive bacteria employing natural resources. **Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology**, p. 133:80-9, 2014.

MINDER, E. L. et al. A systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in erythropoietic protoporphyria. **Cellular and molecular biology (Noisy-Le- Grand, France)**, v. 55, n. 1, p. 84-97, 2009.

MURRAY, R. K. et al. **Bioquímica ilustrada de Harper**. 29. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

NAOUM, P. C. Porfirias: classificação, fisiopatologia, genética e diagnóstico laboratorial. **Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto**, SP, Brasil. 2013.

NASCIMENTO, E. Da escravidão discursiva aos Orígenes em sala de aula: Mito e música sacra de matriz africana na poética do Candombeiro. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DA ABALIC, 11., 2008. **Anais...** São Paulo - Brasil, 2008.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**. 4. ed. São Paulo: Sarvier, 2006.

PIERACH, C. A.; Porphyrias. In: BOPE, E. T.; KELLERMAN, R. D. **Conn's Current Therapy 2012**. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2011.

PISCHIK, E. KAUPPINEN, R. Neurological manifestations of acute Intermittent porphyria. **Cellular and Molecular biology (Noisy-le-Grand, France)**, v. 55, n. 1, p. 72-83, 2009.

POBLETE-GUTIÉRREZ, P. et al. The porphyrias: clinical presentation, diagnosis and treatment. **European journal of dermatology: EJD**, v. 16, n. 3, p. 230-40, 2006.

SANTOS, A. B. O.; GOZZANI, T. S. A.; GROKE, D. F. Dor neuropática em pacientes com porfiria. Relato de Caso. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 60, n. 6, p. 636-638, 2010.

SANTOS, L. C. et al. Explicações médicas para o mito do vampirismo. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 23, n. 4, p. 526-531, 2013.

SASSA, S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. **British Journal of Haematology**, v. 135, n. 3, p. 281-92, 2006a.

SASSA, S. The hematologic aspects of porphyria. In: LICHTMAN, M. A. et al. **Williams hematology**. New York: McGraw-Hill; 2006b. SIEGISMUND, M. et al. The acute hepatic porphyrias: current status and future challenges. **Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology**, v. 24, n. 5, p. 593-605, 2010.

SOONAWALLA, Z. F. et al. Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. **Lancet**, v. 363, n. 9410, p. 705-6, 2004.

VOET, D.; VOET, J. G. **Bioquímica**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

WOLFF, C.; FRANK, J.; POBLETE-GUTIÉRREZ, P. Porfiria variegata en Chile: identificación de mutaciones en el gen protoporfirinógeno oxidase y su implicancia diagnóstica. **Revista de Investigación Clínica**, v. 58, n. 4, p. 289-295, 2006.