

PORFIRIAS CUTÂNEAS EM IDADE PEDIÁTRICA

Andreia Guerreiro¹, Cristina Amaro²

¹ Interna do Internato Complementar de Pediatria Médica/Resident in Pediatrics, Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

² Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatovenereologia, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – As porfirias são um conjunto de doenças metabólicas raras que resultam, maioritariamente, de um defeito geneticamente programado das enzimas da biossíntese do grupo heme. As manifestações clínicas são muito variáveis, assim como a sua gravidade e prognóstico. A fotossensibilidade é característica das porfirias cutâneas. O diagnóstico diferencial pode ser difícil devido à inespecificidade dos sintomas e à sobreposição dos achados laboratoriais. O tratamento ainda é controverso, embora a evicção da exposição solar seja essencial. Neste artigo pretende-se realizar uma revisão teórica sobre as porfirias com manifestações cutâneas em idade pediátrica, enfatizando o diagnóstico e tratamento de cada subtipo.

PALAVRAS-CHAVE – Porfirias; Doenças da pele; Criança; Diagnóstico diferencial.

CUTANEOUS PORPHYRIAS IN PEDIATRICS

ABSTRACT – The porphyrias are a group of rare metabolic disorders that result mostly from a genetically determined dysfunction of specific enzymes involved in the heme biosynthetic pathway. Clinical presentation is highly variable, as well as its severity and prognosis. The photosensitivity defines the cutaneous porphyrias. Differential diagnosis can be difficult due to uncharacteristic clinical symptoms and overlapping laboratory findings. The treatment is still controversial, although sun avoidance is essential. In this article, we intend to conduct a theoretical review of the porphyrias with cutaneous manifestations in children, emphasizing the diagnosis and treatment of each subtype.

KEY-WORDS – Diagnosis, Differential; Porphyrias; Child; Skin Diseases.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. *No conflicts of interest.*

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. *No sponsorship or scholarship granted.*

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Recebido/Received - Março/March 2015; Aceite/Accepted – Abril/April 2015

Correspondência:

Dr.ª Andreia Guerreiro
Hospital Garcia de Orta E.P.E. - Avenida Torrado da Silva
2801-951 Almada - Portugal
Email: andreiascguerreiro@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O termo porfiria deriva do grego “porphýra” e significa pigmento roxo, tendo sido utilizado devido à coloração da urina dos doentes com porfiria aguda intermitente. As porfirias são um grupo de doenças metabólicas resultantes de défices enzimáticos na biossíntese do grupo heme.¹ Os genes que codificam essas enzimas foram identificados e várias mutações foram descritas. A diminuição da actividade enzimática resulta na superprodução de porfirinas e seus precursores,

quer na medula óssea no caso das porfirias eritropoiéticas, quer no fígado nas porfirias hepáticas. A acumulação de porfirinas e seus precursores é responsável pelas manifestações clínicas da porfiria.² A primeira descrição de porfiria cutânea foi realizada em 1889 por *Barend Stokvis* e, pouco tempo depois, em 1898 foi estabelecida a associação entre fotossensibilidade e excreção de porfirinas na urina. Os sintomas cutâneos são frequentes e incluem fotossensibilidade, sensação de queimadura, bolhas e cicatrizes.³ A fotossensibilidade

Educação Médica Contínua

ocorre em todos os tipos de porfiria excepto na porfiria por défice de ALA (ácido delta-aminolevulínico) desidratase (PAD) e na porfiria aguda intermitente (PAI). As porfirinas circulantes penetram na pele onde interagem com a energia luminosa, resultando em reacções do fototoxicidade. Portanto, as porfirias cutâneas são um grupo particular de doenças fotossensíveis causadas por agentes endógenos.

2. BIODISSÍNTESE DO HEME

O heme faz parte da constituição de várias hemoproteínas, nomeadamente, a hemoglobina, mioglobina, enzimas respiratórias e enzimas citocromo p450. A biossíntese do grupo heme ocorre em todas as células nucleadas dotadas de mitocôndrias, mas sobretudo na medula óssea e no fígado.⁴ A produção de hemoglobina na medula óssea é responsável por cerca de 85% da síntese diária de heme. Os restantes 15% são utilizados no fígado para a produção das enzimas citocromo p450.⁵

A biossíntese do heme é constituída por oito etapas enzimáticas que levam à conversão de glicina e succinil coenzima A em heme (Fig. 1). A primeira e as últimas três etapas enzimáticas ocorrem na mitocôndria, enquanto as outras quatro localizam-se no citosol. Os metabolitos intermediários são porfirinas, principalmente na sua forma reduzida e designados de porfirinogénios, e precursores das porfirinas, nomeadamente, o ácido 5-aminolevulínico (ALA) e o

porfobilinogénio (PBG).⁵

O processo de biossíntese do heme é regulado por vários factores, sendo o principal a enzima ALA sintase. Existem dois tipos de ALA sintase: o tipo 1 é expresso no tecido hepático e suprimido pela presença do heme; o tipo 2 é expresso no tecido hematopoiético e estimulado pela presença de ferro intracelular.⁶

3. CLASSIFICAÇÃO

Classicamente, as porfirias foram classificadas em eritropoiéticas e hepáticas, dependendo do local onde predomina o défice enzimático, embora algumas tenham características em comum. As porfirias hepáticas são, por sua vez, subdivididas em hepáticas agudas e crónicas, sendo que a primeira engloba a PAD, a PAI, a coproporfiria hereditária (CPH) e a porfiria *variegata* (PV), e a segunda a porfiria cutânea tarda (PCT) e a porfiria hepatoeritropoiética (PHE). Mais recentemente, as porfirias foram divididas em agudas e crónicas. As porfirias agudas englobam o grupo das hepáticas agudas, enquanto as crónicas são constituídas pelas porfirias eritropoiéticas e as hepáticas crónicas (Tabela 1).⁶

4. FISIOPATOLOGIA DAS LESÕES CUTÂNEAS

As lesões cutâneas resultam da interacção entre as porfirinas e a luz visível na derme. Devido à sua estrutura em anel, as porfirinas são foto reactivas e absorvem fortemente a luz

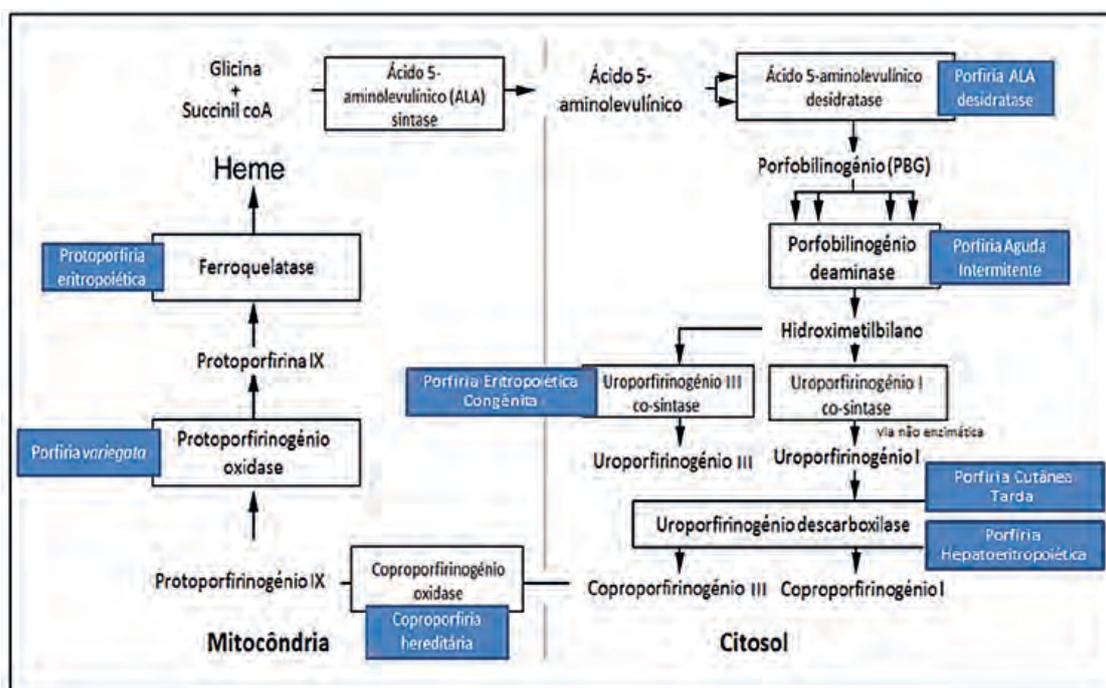


Fig 1 - Biossíntese do grupo heme.

Tabela 1 - Classificação das porfirias

DOENÇA	ENZIMA AFECTADA	LOCALIZAÇÃO	MANIFESTAÇÕES		HEREDITARIEDADE	IDADE INÍCIO
Porfiria ALA desidratase	ALA desidratase	Hepática	Aguda	Não cutânea	AR	Majoria após puberdade
Porfiria aguda intermitente	Porfobilinogénio diaminase	Hepática	Aguda	Não cutânea	AD	Infância/ Após puberdade
Porfiria eritropoiética congénita	Uroporfirinogénio III co-sintase	Eritropoiética	Crónica	Cutânea	AR	In útero/ Infância
Porfiria cutânea tarda	Uroporfirinogénio descarboxilase	Hepática	Crónica	Cutânea	AD	Infância/ Adulto
Porfiria hepatoeritropoiética	Uroporfirinogénio descarboxilase	Hepatoeritropoiética	Crónica	Cutânea	AR	Infância
Coproporfiria hereditária	Coproporfirinogénio oxidase	Hepática	Aguda	Cutânea	AD	Infância/ Adulto
Porfiria variegata	Protoporfirinogénio oxidase	Hepática	Aguda	Cutânea	AD	Infância/ Adulto
Protoporfiria hereditária	Ferroquelatase	Eritropoiética	Crónica	Cutânea	AD	Infância

do espectro da banda Sorbet (400 a 410nm), capaz de penetrar nas camadas mais profundas da derme. A absorção de energia pela porfirina gera um estado de excitação que lhe permite libertar energia sob a forma de luz (a fluorescência característica de algumas porfirias) ou formar radicais livres de oxigénio. Estas moléculas provocam danos directos nas proteínas, lípidos e ADN, bem como danos indirectos nos tecidos através da desgranulação de mastócitos, activação do complemento e de metaloproteinasas.

A distribuição das porfirinas, determinada pelas suas propriedades físico-químicas, é responsável pelas duas manifestações cutâneas características da porfiria. As uroporfirinas hidrossolúveis, características da porfiria cutânea tarda, difundem-se até à junção dermoepidérmica e as reacções induzidas pela luz ocorrem na derme papilar, resultando em bolhas e fragilidade capilar. Em contraste, as protoporfirinas da protoporfiria eritropoiética são lipossolúveis e difundem-se apenas até ao endotélio dos vasos sanguíneos, causando necrose endotelial na derme papilar que se manifesta sob a forma de dor e edema.⁷⁻¹⁰

Histologicamente, as alterações observadas são semelhantes em todas as porfirias cutâneas e incluem um espessamento da parede dos vasos sanguíneos da derme papilar por material hialino e de coloração ácido periódico-Schiff (PAS) positiva, mucopolissacáridos perivasculares e espessamento da derme com colagénio. Nas porfirias bolhosas verifica-se uma atrofia da epiderme e alterações estruturais das cristas epiteliais que levam à disrupção da membrana basal e à formação de bolhas subepidérmicas.¹¹

5. PORFIRIAS CUTÂNEAS

5.1 Porfiria eritropoiética congénita

A porfiria eritropoiética congénita (PEC), também designada de doença de *Günther*, foi a primeira porfiria a ser descrita em 1874. É uma doença autossómica recessiva extremamente rara que resulta do défice quase completo da enzima uroporfirinogénio sintase (Fig. 1). As manifestações clínicas são heterogéneas e podem surgir *in utero*, sob a forma de anemia hemolítica intra-uterina e hidrósia fetal não imune, no período perinatal com hiperbilirrubinémia, nos primeiros 2 a 3 anos de vida por fotossensibilidade grave ou na idade adulta com uma fotossensibilidade moderada. O quadro cutâneo é caracterizado por uma fragilidade da pele que leva à formação de vesículas e bolhas nas áreas foto expostas (sobretudo mãos e face) e a infecções cutâneas de repetição que resultam em úlceras, cicatrizes e, por vezes, necrose das extremidades. Por este motivo, é considerada a porfiria mais mutilante. São também frequentes a hiperpigmentação e a hipertricose da face e extremidades. As manifestações cutâneas são semelhantes às que ocorrem na PCT, embora mais graves. A manifestação clínica mais característica da PEC é a presença de urina avermelhada, conferindo uma cor rosada à fralda suja de urina e fezes destes lactentes. As porfirinas depositam-se na dentina *in utero*, conferindo aos dentes uma tonalidade vermelha acastanhada na luz visível (eritrodontia) e uma fluorescência vermelha sob a luz ultravioleta de 400nm. O envolvimento ocular inclui fotofobia, úlceras da córnea, queratoconjuntivites e cataratas. Do ponto de vista hematológico, a maioria dos doentes apresenta anemia

Educação Médica Contínua

hemolítica e esplenomegalia. A esplenomegalia agrava a anemia e é causa de leucopenia e trombocitopenia. O envolvimento ósseo é caracterizado por hiperplasticidade da medula óssea, osteodistrofia, osteólise e osteoporose que podem resultar em fracturas.¹²

Laboratorialmente verifica-se um aumento marcado da excreção urinária de uroporfirina I e coproporfirina I, para além de uma excreção marcada de porfirinas fecais com predomínio da coproporfirina I. As porfirinas eritrocitárias também estão aumentadas, sobretudo a uroporfirina I e coproporfirina I, bem como na medula óssea, plasma, baço e, em menor grau, no fígado. Caracteristicamente, existe uma fluorescência da urina, dentes, unhas e eritrócitos sob a lâmpada de Wood.¹³ O diagnóstico pode ser feito in útero através do doseamento de porfirinas no líquido amniótico e da actividade da uroporfirinogénio sintase nas células amnióticas e vilosidades coriônicas.

O tratamento consiste na evicção da exposição solar e fontes de luz ultravioleta através de vestuário protector e aplicação regular de protector solar físico com dióxido de titânio ou óxido de zinco. Os traumatismos cutâneos devem ser evitados e as infecções tratadas precocemente. As transfusões de concentrado eritrocitário suprimem a eritropoiese (hematócrito inferior a 32%) e, conseqüentemente, a produção de porfirinas e a fotossensibilidade. A desferroxamina, administrada concomitantemente, pode prevenir a sobrecarga de ferro. A hidroxiureia diminui a produção medular de porfirinas e pode ser uma terapêutica adjuvante eficaz em doentes dependentes de transfusões. As crianças, frequentemente, desenvolvem uma necessidade crescente de transfusões e anemia hemolítica grave. A esplenectomia pode estar indicada nestes casos, embora possa ser ineficaz ou benéfica apenas transitoriamente.¹⁴ A terapêutica com bifosfonatos (pamidronato) pode diminuir o turnover ósseo e melhorar a osteólise e a osteoporose características da doença. O carvão oral e a colestiramina são terapêuticas alternativas. O carvão facilita a excreção fecal de porfirinas e parece ser mais eficaz, embora sejam necessárias doses elevadas para se conseguir uma redução moderada da fotossensibilidade. O transplante de células estaminais hematopoiéticas é o único tratamento curativo, reduzindo drasticamente os níveis de porfirinas e a fotossensibilidade e está indicado na doença grave.^{15,16}

O prognóstico da PEC grave é reservado e a principal causa de morte é a anemia hemolítica. O transplante de células estaminais hematopoiéticas mostrou aumentar a sobrevida destes doentes.

5.2 Porfíria cutânea tarda

A porfíria cutânea tarda (PCT) é a porfíria mais comum no adulto e a segunda mais frequente na infância. É a única porfíria adquirida e resulta do défice heterozigótico de

uroporfirinogénio descarboxilase (Fig. 1), sendo necessária uma perda de 20% ou mais da actividade enzimática normal para a sua expressão. Existem três subtipos principais: o tipo I ou forma esporádica, em que a actividade da uroporfirinogénio descarboxilase é normal em tecidos não hepáticos e não se identificam mutações; o tipo II ou forma familiar, em que as mutações da uroporfirinogénio descarboxilase resultam numa diminuição da sua actividade nos tecidos não hepáticos; e o tipo III, em que a actividade eritrocitária enzimática é normal, não existem mutações identificadas e são afectados vários familiares. A PCT manifesta-se, habitualmente, entre a terceira e quarta décadas de vida, excepto a forma familiar que se apresenta mais precocemente. A maior parte dos portadores da mutação nunca desenvolve a doença, sendo necessários alguns desencadeantes ambientais para a sua manifestação. Entre eles, destacam-se: álcool, infecção pelo vírus da hepatite C, exposição a estrógenos, infecção pelo VIH, hemodiálise, tumores hepáticos e sobrecarga de ferro (por exemplo, mutação do gene HFE). As prevalências descritas são variáveis, provavelmente, devido às variações geográficas destes factores de susceptibilidade. É mais frequente em doentes com lúpus eritematoso sistémico e outras doenças autoimunes, embora o mecanismo subjacente ainda tenha sido esclarecido.

A principal manifestação clínica é a fragilidade cutânea. As lesões cutâneas caracterizam-se por erosões, vesículas ou bolhas nas áreas fotoexpostas, especialmente dorso das mãos e antebraços, com maior risco de infecções secundárias e que dão origem a lesões atróficas, pseudoesclerodermia e hiperpigmentação. A hipertricosose periorbitária é frequente, bem como doenças relacionadas com a sobrecarga de ferro como a hemossiderose, mielofibrose e doença renal terminal. As lesões hepáticas são inespecíficas, verificando-se, sobretudo um aumento das transaminases e um risco aumentado de carcinoma hepatocelular.

Laboratorialmente, observa-se um aumento de uroporfirinogénio (isómeros tipo I > isómeros tipo III) e hepta carboxil porfirina (isómeros tipo III > isómeros tipo I) no plasma e na urina e de isocoproporfirina nas fezes. A espectroscopia de fluorescência do plasma mostra um pico característico aos 620nm.

Tal como em outras porfirias, a evicção da exposição solar, utilização de vestuário protector e aplicação regular de protector solar físico são fundamentais para o controlo dos sintomas cutâneos. Os factores predisponentes devem ser eliminados. O tratamento definitivo para a PCT é a flebotomia, procedimento que pode ser difícil de realizar em crianças. A sua regularidade é ajustada de forma a atingir níveis séricos de ferritina no limite mínimo do normal e de acordo com os níveis de hemoglobina e porfirinas do doente. A vitamina E, pelo seu efeito redutor do stress oxidativo, tem sido utilizada

Educação Médica Contínua

como terapêutica adjuvante com bons resultados. O tratamento com baixas doses de hidroxycloquina (100mg, 2 a 3x semana) mostrou ser tão eficaz e segura quando comparada com a flebotomia, verificando-se uma melhoria clínica aos 4-6 meses e remissão completa aos 10-12 meses de tratamento.¹⁷ A utilização de um precursor do glutatião (S-adenosil-L-metionina) associado à hidroxycloquina parece reduzir o tempo até à remissão clínica. Os quelantes do ferro (desferoxamina, deferasirox) podem ser utilizados quando a flebotomia e/ou os antimaláricos estão contra-indicados, embora não existam estudos randomizados que comprovem a sua eficácia na PCT. Todos os doentes com PCT devem realizar rastreio genético para hemocromatose, uma vez que, 2-27% destes doentes apresentam mutações na proteína da hemocromatose.¹⁸

Quanto ao prognóstico, a PCT é a porfíria em que o tratamento está mais bem estabelecido, esperando-se uma remissão completa com a flebotomia ou hidroxycloquina. A resolução espontânea pode ocorrer em alguns casos. Desconhece-se a taxa de recidiva. São factores de risco para carcinoma hepatocelular a duração da doença, atraso no início do tratamento e existência de doença hepática (hepatite crónica activa, fibrose e cirrose).

5.3 Porfíria hepatoeritropoiética

A porfíria hepatoeritropoiética (PHE) é a forma homocigótica da PCT familiar. É uma doença autossómica recessiva rara, caracterizada por um défice de uroporfirinogénio descarboxilase (Fig. 1).

Clinicamente, é semelhante à PEC, apresentando-se no início da infância sob a forma de bolhas, cicatrizes, hipertricose e urina rosa ou avermelhada. As manifestações esclerodermóides dos dedos e mãos podem ser exuberantes.

Laboratorialmente, é semelhante à PCT, ambas caracterizadas por excreção urinária de uroporfirinogénio e heptacarboxil-porfirina e excreção fecal de isocoproporfirina. Verifica-se, ainda, um aumento significativo da protoporfirina eritrocitária ligada ao zinco.

O tratamento realizado na PHE é semelhante ao da PCT, embora nenhum tratamento se tenha mostrado eficaz.

O prognóstico depende grandemente da gravidade do défice enzimático e da evicção solar.

5.6 Coproporfíria hereditária

A coproporfíria hereditária (CPH) é uma doença autossómica dominante muito rara, caracterizada pelo défice de coproporfirinogénio oxidase (Fig. 1). Foi descrita, maioritariamente, em adultos e os poucos casos descritos em crianças, inicialmente diagnosticados como hidroa vaciniforme, são homocigóticos.¹⁹

Os sintomas são semelhantes aos da PV e os factores

desencadeantes são os mesmos, embora as manifestações cutâneas e os episódios neuroviscerais agudos, habitualmente, sejam menos graves. Vinte a trinta por cento dos doentes apresentam fotossensibilidade com manifestações cutâneas semelhantes à PCT. Os casos homocigóticos manifestam-se numa idade precoce e com manifestações diferentes dos heterocigóticos, nomeadamente, icterícia, anemia hemolítica, hepatoesplenomegalia e fotossensibilidade cutânea.

Laboratorialmente, verifica-se um aumento da coproporfirinogénio III na urina e nas fezes e da protoporfirina eritrocitária ligada ao zinco. Tal como na PV, existe um aumento de ALA e PGB nos episódios neuroviscerais agudos.

O tratamento é sobreponível ao da PV.

5.5 Porfíria variegata

A porfíria variegata (PV) é uma doença autossómica dominante caracterizada pelo défice da enzima protoporfirinogénio oxidase (Fig. 1). É um distúrbio relativamente comum, especialmente, em caucasianos da África do Sul onde foi identificada a mutação R59W³ (95%) proveniente de emigrantes holandeses. Foram descritas mais de 140 mutações que resultam na franca diminuição ou ausência de actividade da protoporfirinogénio oxidase. As manifestações clínicas são mais frequentes na idade adulta, entre a quarta e quinta décadas de vida, embora os raros casos de homocigotia possam ser sintomáticos na infância.^{20,21} As manifestações cutâneas e os sintomas neuroviscerais resultam da acumulação de porfirinas no plasma e no fígado, respectivamente. A acumulação de metabolitos intermediários no fígado, nomeadamente, ALA e porfobilinogénio, resultam da inibição da porfobilinogénio deaminase hepática pela protoporfirinogénio IX e coproporfirinogénio III. O aumento da coproporfirina III parece ser explicado pela estreita relação entre a protoporfirinogénio oxidase e a coproporfirinogénio oxidase na membrana mitocondrial.

Os episódios neuroviscerais agudos são caracterizados por dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, taquicárdia, hipertensão e sintomas neuropsiquiátricos, tais como, convulsões, tetraparésia flácida, parésia de pares cranianos, ansiedade, depressão, insónia, alucinações, psicose, entre outros.²² Estes episódios podem ser desencadeados por fármacos porfirinogénicos (<http://www.drugs-porphyrina.org>), álcool, alterações hormonais, infecções crónicas ou recorrentes, cirurgias e diminuição do aporte calórico.²³ Sessenta por cento dos adultos apresenta sintomas cutâneos semelhantes à PCT, mas menos graves e mais difíceis de desencadear.¹ Observa-se fragilidade cutânea, vesículas, bolhas, erosões, hiperpigmentação e hipertricose nas áreas fotoexpostas, predominantemente na face.²⁴ Os sintomas cutâneos são mais frequentes e de maior duração que os sintomas neuroviscerais. A PV homocigótica tem início nos primeiros anos de vida e estas crianças

Educação Médica Contínua

apresentam uma fotossensibilidade grave, convulsões, atraso do desenvolvimento psicomotor e do crescimento, sendo os episódios neuroviscerais agudos muito raros.

Laboratorialmente, existe um aumento de protoporfirino-génio e coproporfirinogénio III fecais e aumento de coproporfirinogénio III urinário. Durante os episódios neuroviscerais agudos, verifica-se um aumento de ALA e PBG, mas que podem normalizar nos períodos intercrise.

Os episódios neuroviscerais agudos são emergências médicas, cujo tratamento consiste na administração endovenosa de heme arginato, para além da hidratação endovenosa, suplementação de hidratos de carbono, controlo da dor com opióides, antieméticos e remoção de todos os factores precipitantes.²⁵ O tratamento dos episódios neuroviscerais agudos não melhora os sintomas cutâneos. A evicção da exposição solar, utilização de vestuário protector e aplicação regular de protector solar físico são mandatórias. O transplante hepático pode estar indicado em doentes com vários episódios neuroviscerais agudos graves.

Tal como na PCT, estes doentes têm maior risco de carcinoma hepatocelular, mas também de hipertensão arterial e doença renal. O prognóstico tem vindo a melhorar devido ao diagnóstico precoce, avanços no tratamento e detecção dos portadores.

5.6 Protoporfiria eritropoiética

A protoporfiria eritropoiética (PPE) é a porfiria mais comum na infância e a terceira mais frequente em adultos.^{26,27} É uma doença autossómica dominante com penetrância incompleta, mais comum em asiáticos. Habitualmente, manifesta-se entre o primeiro e o sexto ano de vida (idade média de quatro anos). Pode resultar do défice parcial de ferroquelatase (quando a actividade desta enzima é inferior a 50% do normal) ou, mais raramente, da mutação com ganho de função da ALA sintase 2 denominando-se protoporfiria ligada ao X.

Clinicamente, caracteriza-se por uma fotossensibilidade cutânea traduzida por sensação de queimadura local, sobretudo da face e dorso das mãos, com início minutos após a exposição solar e sem resposta aos analgésicos. O choro associado à exposição solar pode ser a única manifestação em idades precoces.²⁸ A sensação de queimadura acompanha-se de eritema e edema difusos das áreas expostas que podem evoluir para lesões de urticária, purpura e equimoses. As lesões vesiculares ou bolhosas são raras. Como os sintomas subjectivos podem ser mais exuberantes do que as alterações encontradas no exame objectivo, o diagnóstico pode ser tardio (meses ou anos) com desenvolvimento de alterações cutâneas crónicas como liquenificação ou espessamento da pele devido à exposição solar continuada.²⁹ Do ponto de vista hematológico, pode associar-se a anemia microcítica e hipocrómica habitualmente ligeira. Um quarto dos doentes

apresenta manifestações hepatobiliares. A colelitíase afecta 20% dos doentes devido à acumulação de protoporfirina IX, porfirina insolúvel na água e com excreção biliar exclusiva. A doença colestática e a insuficiência hepática, complicações mais graves, ocorrem em menos de 5% dos casos embora alguns deles tenham necessidade de transplante hepático.^{28,30}

O diagnóstico diferencial desta fotossensibilidade que ocorre minutos após a exposição solar é feito com a urticária solar e a síndrome de Smith-Lemli-Opitz (síndrome polimalformativa resultante de um défice metabólico da biossíntese do colesterol caracterizado por dismorfias craniofaciais, anomalias congénitas de vários órgãos, restrição de crescimento intra-uterino, alterações comportamentais e défice cognitivo).

Laboratorialmente verifica-se um aumento de protoporfirina nos eritrócitos, no plasma e nas fezes. Sendo a protoporfirina lipofílica, os seus níveis na urina são normais. A observação do esfregaço de sangue periférico à microscopia revela uma fluorescência dos eritrócitos. A espectroscopia de fluorescência do plasma tem um pico característico aos 634nm.¹

Até à data, os dados disponíveis na literatura não permitem comprovar a eficácia das terapêuticas utilizadas no tratamento da PPE. Deve ser realizada evicção da exposição solar e aplicação regular de protector solar físico. O controlo da dor é difícil nestes doentes e a principal causa de morbidade. Na literatura estão descritas utilizações de imersões em água fria, gelo, bálsamos refrescantes, corticóides tópicos, anestésicos, analgésicos e anti-histamínicos, todas com eficácia limitada. A utilização de um análogo sintético da hormona estimuladora dos melanócitos tipo alfa (afamelanótido) encontra-se em fase experimental, tendo apresentado resultados promissores na redução da fototoxicidade. A utilização de betacarotenos (30-90mg/dia até níveis séricos 6-8mg/L em crianças) pode ser considerada, embora a sua eficácia tenha sido questionada. A fototerapia pode ser útil em doentes em que a evicção solar e os betacarotenos são insuficientes. Outras abordagens terapêuticas incluem a cisteína, terfenadina, piridoxina e vitamina C. O transplante hepático está reservado para doentes com deterioração progressiva da função hepática, embora aumente a sobrevivência e melhore a fotossensibilidade nos primeiros anos após o transplante.³¹ Tal como na PEC, o transplante de células estaminais hematopoiéticas é o único tratamento curativo.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS PORFIRIAS

O diagnóstico diferencial entre as diferentes porfirias é difícil devido à inespecificidade dos sintomas e à sobreposição dos achados laboratoriais em algumas das suas formas. O exame anatomopatológico não permite o diagnóstico. Além disso, alguns métodos complementares de diagnóstico não permitem a distinção entre doentes e portadores

Educação Médica Contínua

Tabela 2 - Características bioquímicas de cada porfiria

	Precusores urina	Porfirinas urina	Porfirinas fezes	Plasma	Eritrócitos	Pico fluorescência plasma
Porfiria eritropoiética congénita	Normal	Uro I > Copro I	Copro I > Uro I	Uro I > Copro I	Zn-Proto Uro I > Copro I	615-620nm
Protoporfiria eritropoiética	Normal	Normal	Proto IX	Proto IX	Proto IX livre	626-634nm
Porfiria cutânea tarda	Normal	Uro I-III Heptaporfirina III	ISOCopro Heptaporfirina III	Uro III Copro III	Normal	615-620nm
Porfiria hepatoeritrocitária	Normal	Uro I-III Copro III	Copro III ISOCopro	Uro III CoproP III	Zn-Proto	615-620nm
Porfiria variegata	ALA > PBG	Copro III > Uro III	Copro I/Copro III	Copro III Proto IX	Normal	624-627nm
Coproporfiria hereditária	PBG > ALA	Copro III	Copro III	Normal	Normal	615-620nm

assintomáticos. O diagnóstico definitivo baseia-se em várias etapas: anamnese completa que inclui a história familiar, caracterização dos sintomas e exame objectivo; doseamento de porfirinas e seus precursores na urina, fezes e eritrócitos; determinação da actividade enzimática específica em fibroblastos ou linfócitos; e diagnóstico da mutação (Tabela 2 e Fig. 2).³² O diagnóstico genético é fundamental para o aconselhamento genético.

CONCLUSÕES

As porfirias cutâneas são um grupo heterogéneo de doenças metabólicas raro em idade pediátrica. Todas elas, à excepção de algumas variantes de porfiria cutânea tarda, resultam de um defeito enzimático na biossíntese do heme

herdado geneticamente. Apesar de a cura ser difícil ou, até mesmo impossível, as manifestações dermatológicas, nomeadamente, a fotossensibilidade e as doenças cutâneas associadas, podem ser evitadas e controladas. O conhecimento alcançado ao longo dos últimos anos sobre a fisiopatologia, genética e variabilidade clínica deste conjunto de doenças tem permitido avanços no diagnóstico molecular, aconselhamento genético e desenvolvimento de novas terapêuticas experimentais. Actualmente, o tratamento continua a ser desafiante e baseado em casos clínicos ou pequenas séries de casos dada a baixa prevalência da doença. A evicção da exposição solar, os cuidados cutâneos tópicos, a monitorização da função hepática e a prevenção da lesão hepática são essenciais em todas as porfirias.

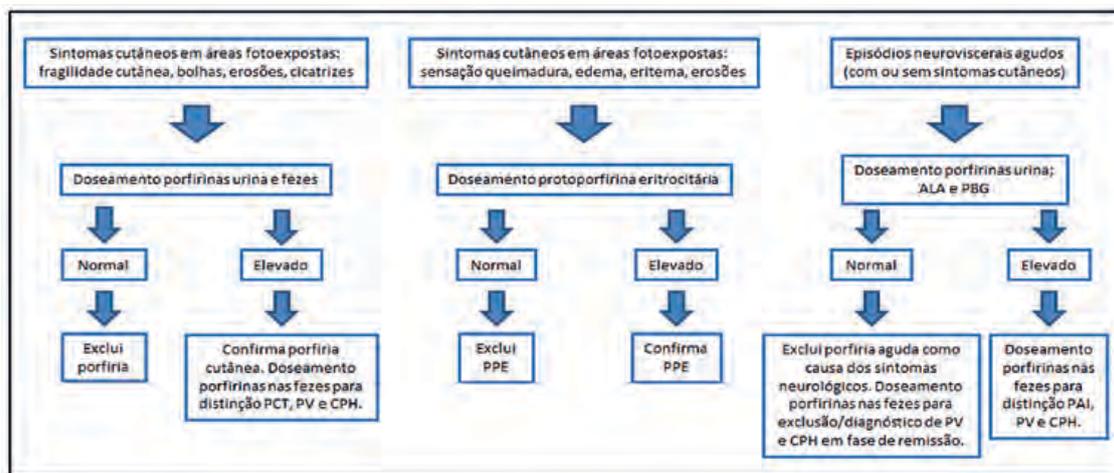


Fig 2 - Algoritmo diagnóstico das porfirias (adaptado de Eur J Dermatol 2006; 16:230-40)³³.

Educação Médica Contínua

BIBLIOGRAFIA

1. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet* 2010; 375: 924-37.
2. Pietrangelo A. The porphyrias: pathophysiology. *Intern Emerg Med* 2010; 5: S65-71.
3. Horner M, Alikhan S, Tortorelli S, Davis D, Hand J. Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology. *Int J Dermatol* 2013; 52: 1464-80.
4. Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol* 2006; 135:281-92.
5. Balwani M, Desnick R. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood* 2012; 120:19-27.
6. Dinardo C, Fonseca G, Suganuma L, Gualandro S, Chamon D. Porfirias: quadro clínico, diagnóstico e tratamento. *Rev Med* 2010; 89:106-14.
7. Sarkany RP. Making sense of the porphyrias. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24:102-8.
8. Schulenburg-Brand D, Katugampola R, Anstey A, Badminton M. The cutaneous porphyrias. *Dermatol Clin* 2014; 32:369-84.
9. Poh-Fitzpatrick M. Molecular and cellular mechanisms of porphyrin photosensitization. *Photodermatol* 1986; 3:148-57.
10. Brun A, Sandberg S. Mechanisms of photosensitivity in porphyric patients with special emphasis on erythropoietic protoporphyria. *J Photochem Photobiol B* 1991; 10:285-302.
11. Epstein J, Tuffanelli D, Epstein W. Cutaneous changes in the porphyrias. A microscopic study. *Arch Dermatol* 1973; 107:689-98.
12. Chantorn R, Lim H, Schwayder T. Photosensitivity disorders in children. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67: 1093. e1-18.
13. Fritsch C, Bolsen K, Ruzicka T, Goerz G. Congenital erythropoietic porphyria. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36:594-610.
14. Dawe SA, Peters TJ, Du Vivier A, et al. Congenital erythropoietic porphyria: dilemmas in present day management. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:680-3.
15. Harada F, Shwayder T, Desnick R, Lim H. Treatment of severe congenital erythropoietic porphyria by bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:279-82.
16. Shaw P, Mancini A, McConnell J, Brown D, Kletzel M. Treatment of congenital erythropoietic porphyria in children by allogeneic stem cell transplantation: a case report and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:101-5.
17. Bruce AJ, Ahmed I. Childhood-onset porphyria cutanea tarda: successful therapy with low-dose hydroxychloroquine (Plaquenil). *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:810-4.
18. Tintle S, Alikhan A, Horner M, Hand J, Davis D. Cutaneous porphyrias part II: treatment strategies. *Int J Dermatol* 2014; 53:3-24.
19. Jeanmougin M, Pedreiro J, Manciet J, Moulin J, Civatte J. Hydroa vacciniforme type eruption disclosing hereditary coproporphyria. *Ann Dermatol Venereol* 1988; 115:1236-8.
20. Anderson K, Lee C, Desnick R. The Porphyrias. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, Stanton B, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18th ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 91.
21. Mustajoki P, Tenhunen R, Niemi K, Nordmann Y, Kaariainen H, Norio R. Homozygous variegate porphyria. A severe skin disease of infancy. *Clin Genet* 1987; 32:300-5.
22. Bonkovsky H. Neurovisceral porphyrias: what a hematologist needs to know. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2005: 24-30.
23. Anderson K, Bloomer J, Bonkovsky H, Kushner J, Pierach C, Pimstone N, Desnick R. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyries. *Ann Intern Med.* 2005; 142:439-50.
24. Hiff R, 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.
25. Siegesmund M, van Tuyl van Serooskerken A, Poblete-Gutiérrez P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:593-605.
26. Horkay I, Emri G, Varga V, Simics E, Remenyik E. Photosensitivity skin disorders in childhood. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24:56-60.
27. Ten Berge O, Sigurdsson V, Bruijnzeel-Koomen CA, van Weelden H, Pasmans SG. Photosensitivity testing in children. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:1019-25.
28. Grossberg A. Pediatric photosensitivity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012; 28:174-80.
29. Michaels B, Del Rosso J, Mobini N, Michaels J. Erythropoietic protoporphyria: a case report and review of the literature. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3:44-8.
30. Murphy GM. Diagnosis and management of the erythropoietic porphyrias. *Dermatol Ther* 2003; 16:57-64.
31. Minder E, Schneider-Yin X, Steurer J, Bachmann LM. A systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol* 2009; 55:84-97.
32. Frank J, Christiano A. The genetic bases of the porphyrias. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998; 11:297-309.
33. Poblete-Gutiérrez, Wiederholt T, Merk HF, Frank J. The porphyrias: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Eur J Dermatol* 2006; 16:230-40.

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- 1. As porfirias são doenças metabólicas que afectam qual das seguintes vias?**
 - a. Glicogenólise
 - b. Síntese do heme
 - c. Degradação proteica
 - d. Ciclo da ureia
- 2. O principal local de produção do grupo heme é:**
 - a. Fígado
 - b. Cérebro
 - c. Medula óssea
 - d. Músculo
 - e. Pulmão
- 3. Qual é a porfíria cutânea mais frequente na infância?**
 - a. Protoporfíria eritropoiética
 - b. Porfíria cutânea tarda
 - c. Porfíria eritropoiética congénita
 - d. Porfíria *variegata*
 - e. Porfíria hepatoeritropoiética
- 4. Em relação às manifestações cutâneas da porfíria qual é a afirmação falsa?**
 - a. São produzidas por reacções fototóxicas
 - b. O tipo de estrutura celular afectada depende da solubilidade da porfirina acumulada
 - c. Na protoporfíria é desencadeada uma resposta inflamatória importante
 - d. O quadro cutâneo é semelhante em todas as porfirias
 - e. São formados radicais livres de oxigénio
- 5. Qual das seguintes porfirias pode ter manifestações cutâneas e episódios neuroviscerais agudos?**
 - a. Protoporfíria eritropoiética
 - b. Porfíria hepatoeritropoiética
 - c. Porfíria aguda intermitente
 - d. Porfíria cutânea tarda
 - e. Porfíria *variegata*
- 6. Qual dos seguintes sintomas é característico de um episódio neurovisceral agudo?**
 - a. Dor abdominal
 - b. Vómitos
 - c. Neuropatia motora
 - d. Depressão
 - e. Todas as anteriores são verdadeiras
- 7. Qual dos seguintes padrões de excreção é sugestivo de porfíria cutânea tarda?**
 - a. Aumento das coproporfirinas na urina
 - b. Aumento das protoporfirinas nas fezes
 - c. Aumento das uroporfirinas na urina
 - d. Aumento das coproporfirinas nas fezes
 - e. Aumento das protoporfirinas no plasma
- 8. Qual dos seguintes é o único tratamento curativo para a porfíria eritropoiética congénita?**
 - a. Hidroxiureia
 - b. Transplante medula óssea
 - c. Carvão oral
 - d. Bifosfonatos