



1. AS PORFIRIAS CUTÂNEAS

As porfirias cutâneas podem ser subdivididas com base no local primário de produção excessiva de porfirinas:

- **Hepáticas:** A produção excessiva ocorre predominantemente no fígado. Incluem a Porfíria Cutânea Tarda (PCT), a forma mais comum de porfíria.

- **Eritropoiéticas:** A produção excessiva ocorre nos precursores eritroides na medula óssea. Incluem a Protoporfíria Eritropoiética (EPP), a Porfíria Eritropoiética Congênita (CEP) e a Protoporfíria Ligada ao X (XLP).

Algumas porfirias, como a Porfíria Variegata (VP) e a Coproporfíria Hereditária (HCP), são classificadas como mistas, pois podem apresentar tanto sintomas neuroviscerais agudos quanto manifestações cutâneas.

2. CLASSIFICAÇÃO & EPIDEMIOLOGIA

As porfirias cutâneas são classificadas com base em suas manifestações clínicas (bolhosas ou não bolhosas) e no local de produção excessiva de porfirinas (hepáticas ou eritropoiéticas).

As principais porfirias com manifestações cutâneas são:

- **Porfirias Cutâneas Bolhosas:**

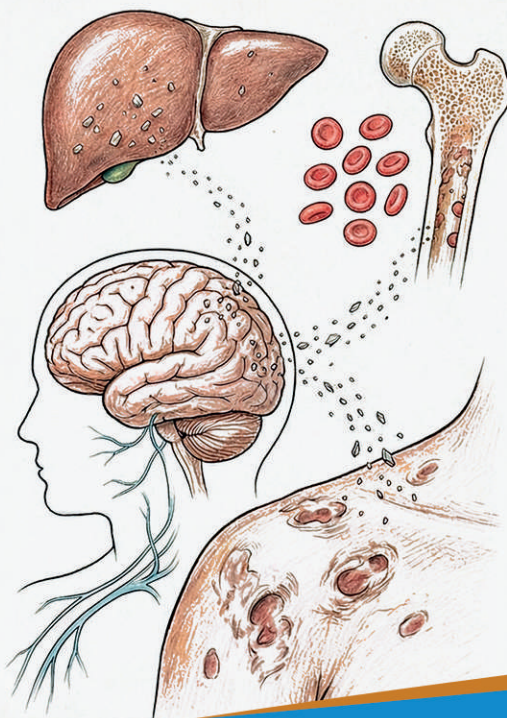
Caracterizam-se pela formação de bolhas, vesículas e fragilidade cutânea em áreas fotoexpostas.

- Porfíria Cutânea Tarda (PCT)
- Porfíria Eritropoiética Congênita (CEP)
- Porfíria Hepatoeritropoiética (HEP)
- Porfíria Variegata (VP)
- Coproporfíria Hereditária (HCP)

- **Porfirias Cutâneas Não Bolhosas:**

Caracterizam-se por fotossensibilidade aguda com dor, eritema e edema, mas sem a formação de bolhas.

- Protoporfíria Eritropoiética (EPP)
- Protoporfíria Ligada ao X (XLP)



Classificação	Sigla	Enzima (Gene)	Herança	Prevalência
Hepática (cutânea)	PCT	Uroporfirinogênio Descarboxilase (UROD)	Autossômica Dominante / Adquirida	1:10.000 – 1:25.000
Hepáticas (mista)	VP	Protoporfirinogênio Oxidase (PPOX)	Autossômica Dominante	1:100.000 (EU); 1:300 (AFS)
	HCP	Coproporfirinogênio Oxidase (CPOX)	Autossômica Dominante	Rara
Eritropoiéticas	EPP	Ferroquelatase (FECH)	Autossômica Recessiva	1:75.000 – 1:200.000
	CEP	Uroporfirinogênio III Sintase (UROS)	Autossômica Recessiva	~1:1.000.000
	XLP	ALA Sintase 2 (ALAS2)	Ligada ao X (ganho de função)	Rara
Hepatoeritropoiética	HEP	Uroporfirinogênio Descarboxilase (UROD)	Autossômica Recessiva	Ultrarara

PCT

Hepática

Enzima
Uroporfirinogênio Descarboxilase (UROD)

Herança
Autossômica Dominante / Adquirida

Prevalência
1:10.000 – 1:25.000

VP

Hepática (mista)

Enzima
Protoporfirinogênio Oxidase (PPOX)

Herança
Autossômica Dominante

Prevalência
1:100.000 (EU) / 1:300 (África do Sul)

HCP

Hepática (mista)

Enzima
Coproporfirinogênio Oxidase (CPOX)

Herança
Autossômica Dominante

Prevalência
Rara

EPP

Eritropoiética

Enzima
Ferroquelatase (FECH)

Herança
Autossômica Recessiva

Prevalência
1:75.000 – 1:200.000

CEP

Eritropoiética

Enzima
Uroporfirinogênio III Sintase (UROS)

Herança
Autossômica Recessiva

Prevalência
~1:1.000.000

XLP

Eritropoiética

Enzima
ALA Sintase 2 (ALAS2)

Herança
Ligada ao X (ganho de função)

Prevalência
Rara

HEP

Hepatoeritropoiética

Enzima
Uroporfirinogênio Descarboxilase (UROD)

Herança
Autossômica Recessiva

Prevalência
Ultrarara

A **Porfíria Cutânea Tarda (PCT)** é a porfíria mais prevalente em todo o mundo. A maioria dos casos (cerca de 80%) é esporádica (Tipo 1), associada a fatores de risco hepáticos, enquanto o restante é familiar (Tipo 2), com herança autossômica dominante de baixa penetrância.

A **Protoporfíria Eritropoiética (EPP)** é a porfíria mais comum na infância e a terceira mais comum no geral.

A **Porfíria Variegata (VP)** tem uma prevalência notavelmente alta na África do Sul devido a um efeito fundador.

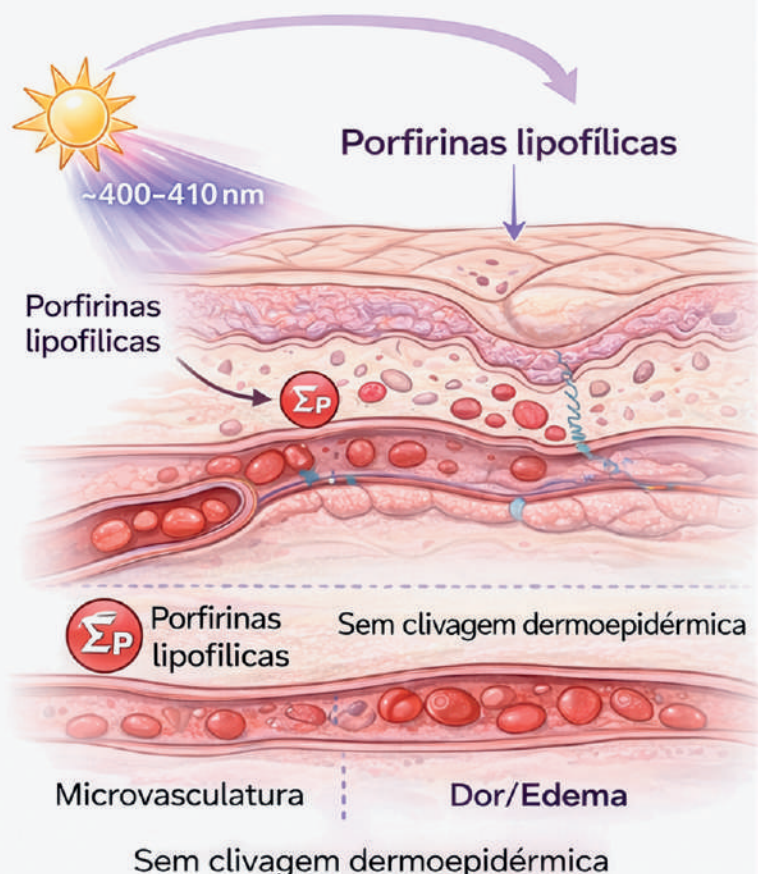
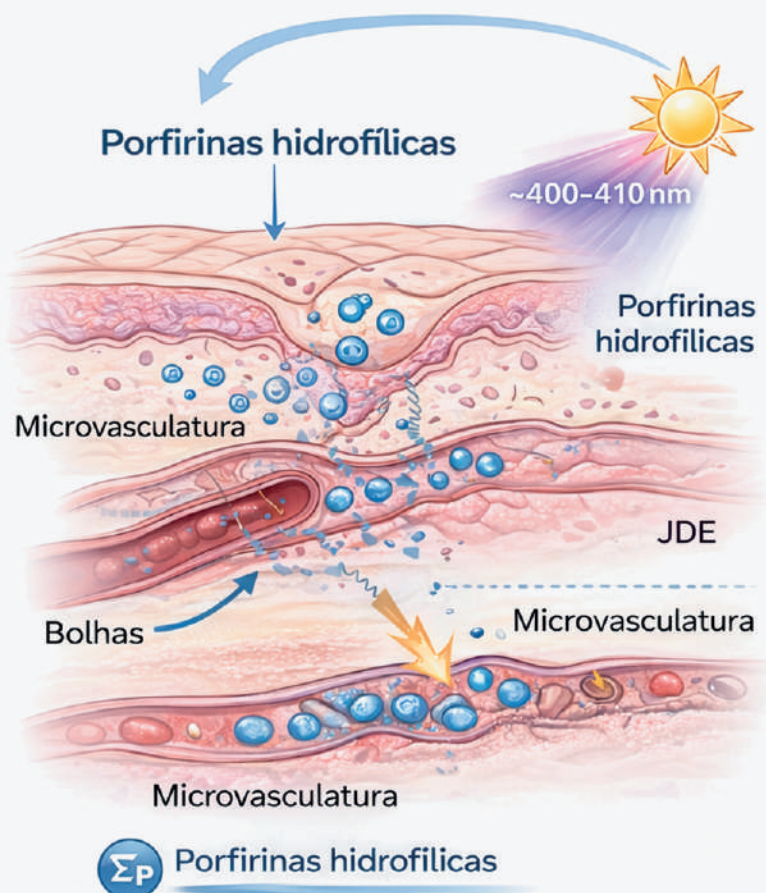
3. FISIOPATOLOGIA SIMPLIFICADA

A **junção dermoepidérmica (JDE)** possui grande importância clínica por ser um ponto estrutural onde convergem a microcirculação dérmica, os componentes da matriz extracelular e a exposição direta à luz, tornando-se um alvo preferencial do dano fotoinduzido.

Nas porfirias cutâneas, as porfirinas hidrofílicas, como uroporfinas e heptacarboxilporfirinas, extravasam da microvasculatura dérmica, ligam-se às proteínas da matriz extracelular da JDE e acumulam-se no espaço subepidérmico; quando expostas à luz visível, especialmente na faixa de 400–410 nm, sofrem excitação e geram espécies reativas de oxigênio, levando a dano celular e estrutural da JDE, com consequente fragilidade cutânea, formação de bolhas, dor e edema.

Em contraste, as porfirinas lipofílicas, como a protoporfirina IX, permanecem de forma predominante nos eritrócitos e nos vasos sanguíneos, não se depositam de forma significativa na JDE e, portanto, não causam clivagem dermoepidérmica nem formação de bolhas, explicando o fenótipo clínico caracterizado por dor e edema sem lesões bolhosas. A natureza desses acumulados determina se o quadro clínico será predominantemente neurovisceral (porfirias agudas) ou cutâneo (porfirias fotossensíveis).

Adicionalmente, a fototoxicidade decorre da co-localização entre porfirinas, oxigênio e componentes da matriz extracelular nos compartimentos alcançados pela luz visível, o que determina o sítio preferencial e a expressão clínica do dano cutâneo.



4. QUANDO SUSPEITAR?

A suspeita de uma porfíria cutânea deve surgir em qualquer paciente com fotossensibilidade, especialmente quando as manifestações são desproporcionais à exposição solar relatada.

A história clínica detalhada, incluindo idade de início, natureza das lesões cutâneas (bolhosas ou não), fatores desencadeantes e história familiar, é fundamental para direcionar a investigação.



Porfíria Cutânea Tardia: O início é tipicamente tardio (após os 40 anos). A suspeita deve ser alta em pacientes com os fatores de risco conhecidos: consumo de álcool, infecção por hepatite C ou HIV, uso de estrogênios ou sobrecarga de ferro (hemocromatose).



Porfíria Eritropoiética Congênita: O início é precoce, geralmente na primeira infância, com fotossensibilidade severa e mutilante. A presença de eritrodontia (dentes avermelhados que fluorescem sob luz UV), anemia hemolítica e esplenomegalia são sinais característicos.

A avaliação clínica deve integrar de forma sistemática o padrão de fotossensibilidade, a morfologia das lesões cutâneas, a idade de início e a distribuição anatômica, permitindo diferenciar porfírias associadas à clivagem da JDE daquelas sem ruptura estrutural da pele.

Essa correlação clínico-patológica é essencial para orientar a solicitação dirigida de exames bioquímicos, distinguir formas cutâneas bolhosas das não bolhosas e reduzir atrasos diagnósticos, frequentemente observados nessas condições raras.

Manifestações Cutâneas Bolhosas (PCT, CEP, HEP, VP, HCP):

Este grupo de porfírias manifesta-se classicamente com lesões em áreas de fotoexposição, como o dorso das mãos, antebraços, face e orelhas.

- **Fragilidade Cutânea:** A pele torna-se extremamente frágil, e erosões ou bolhas surgem após traumas mínimos.
- **Bolhas e Vesículas:** As lesões contêm um fluido seroso e, ao se romperem, deixam crostas que cicatrizam lentamente.
- **Milia:** Pequenos cistos brancos podem aparecer nas áreas de cicatrização.

- **Hipertricose:** É comum o crescimento excessivo de pelos finos, especialmente na região malar.
- **Hiperpigmentação:** A pele exposta pode escurecer e adquirir uma aparência manchada.
- **Urina Escura:** Pacientes com PCT, CEP ou HEP podem relatar urina de coloração avermelhada ou acastanhada (cor de "vinho do Porto"), devido à uroporfirinas.



Protoporfiria Eritropoiética: O início dos sintomas ocorre tipicamente na primeira infância, e muitas vezes as crianças evitam a luz solar, sendo rotuladas como “alérgicas ao sol” antes do diagnóstico correto ser estabelecido.

Nessas formas, a fototoxicidade é predominantemente intravascular, mediada pela protoporfirina IX acumulada nos eritrócitos e no endotélio da microvasculatura dérmica.

A exposição à luz visível promove excitação da porfíria e geração local de espécies reativas de oxigênio, desencadeando dor intensa, edema e eritema de início rápido.

Como não ocorre deposição relevante de porfirinas na junção dermoepidérmica, a integridade estrutural da pele é preservada, não havendo clivagem dermoepidérmica nem formação de bolhas, o que define o fenótipo clínico típico de fototoxicidade aguda dolorosa sem lesões bolhosas.

Manifestações Cutâneas Não Bolhosas (EPP e XLP):

As protoporfirias (EPP e XLP) apresentam um quadro clínico distinto, marcado por uma reação de fototoxicidade aguda e dolorosa, sem a formação de bolhas.

- **Fotossensibilidade Aguda:** Minutos a poucas horas após a exposição solar, o paciente desenvolve uma sensação intensa de queimação, dor e prurido nas áreas expostas.
- **Eritema e Edema:** A pele torna-se vermelha e inchada, podendo ser confundida com uma queimadura solar grave ou angioedema.

- **Ausência de Bolhas:** Diferentemente do outro grupo, a fragilidade cutânea e a formação de bolhas não são características.
- **Alterações Crônicas:** Com a exposição repetida, a pele pode se tornar espessada, com uma aparência cerosa e cicatrizes lineares, especialmente sobre as articulações dos dedos.

Red Flag	Sugestão Diagnóstica
 Lesões bolhosas + urina escura + fatores de risco (álcool, HCV)	PCT
 Fotossensibilidade severa desde a infância + mutilações + eritrodontia	CEP
 Dor e queimação aguda após exposição solar, sem bolhas, desde a infância	EPP / XLP

O principal diagnóstico diferencial é a **pseudoporfíria**, uma condição com lesões cutâneas idênticas às da PCT, mas sem qualquer anormalidade no metabolismo do heme.

É mais comum em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise e pode ser induzida por medicamentos (ex: AINEs, diuréticos, antibióticos).

Outros diferenciais incluem epidermólise bolhosa adquirida, penfigoide bolhoso e lúpus eritematoso sistêmico

5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das porfirias cutâneas é eminentemente bioquímico, baseado na demonstração de um padrão característico de acúmulo de porfirinas em diferentes materiais biológicos.

A suspeita clínica é o primeiro passo, mas a confirmação e a correta classificação dependem de testes laboratoriais específicos.

5.1 Fluxo Diagnóstico

O processo diagnóstico deve seguir uma abordagem escalonada:

1. **Suspeita Clínica:** Baseada manifestações cutâneas (bolhosas ou não bolhosas).

2. **Testes de Bioquímicos** (rastreo e confirmatórios): - padrões específicos a cada subtipos de porfíria. Um teste inicial simples e eficaz é a análise de porfirinas totais no plasma por fluorescência (plasma scan). Este teste pode rapidamente direcionar o diagnóstico para um dos três principais grupos de porfirias com base no pico de emissão de fluorescência. A análise de porfirinas na urina também é um rastreo útil, especialmente para a PCT.

3. **Testes Confirmatórios:** Se o rastreo for positivo, a quantificação fracionada de porfirinas por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) em urina, fezes, plasma e eritrócitos é necessária para confirmar o diagnóstico e diferenciar os tipos de porfíria.

4. **Confirmação Final:** A análise da atividade enzimática e/ou o teste genético para identificar a mutação causal podem ser realizados para confirmação definitiva, especialmente em casos familiares ou atípicos em pacientes com CEP ou HEP.

Avaliação de Fatores de Risco para PCT



Hemograma

- Pode revelar **anemia hemolítica** na **CEP + HEP**



Biópsia de Pele

- Bolha subepidérmica com depósito PAS+ na derme papilar



Na avaliação complementar, é obrigatória a investigação de fatores desencadeantes na PCT, com dosagem de ferritina e saturação de transferrina, sorologias para hepatite C e HIV e avaliação da função hepática. O hemograma pode evidenciar anemia hemolítica, em especial na CEP e na HEP.

A biópsia de pele é geralmente desnecessária, sendo reservada para casos atípicos, nos quais revela bolha subepidérmica com material hialino PAS-positivo ao redor dos vasos da derme papilar.

6. TRATAMENTO

O tratamento das porfirias cutâneas visa aliviar os sintomas, prevenir a fototoxicidade e, quando possível, corrigir o defeito metabólico subjacente. A abordagem terapêutica é altamente específica para cada tipo de porfíria.

6.1 PORFÍRIA CUTÂNEA TARDA (PCT)

O tratamento da PCT é muito eficaz e foca em dois objetivos principais: reduzir a sobrecarga de ferro hepático e remover o excesso de porfirinas. As duas modalidades de tratamento de primeira linha são:

1. Flebotomia Terapêutica:

É o tratamento de escolha. Consiste na remoção de 450-500 mL de sangue a cada 1-2 semanas. O objetivo é induzir uma leve deficiência de ferro, com a meta de atingir um nível de ferritina sérica abaixo de 50 ng/mL. Este processo remove o ferro que impulsiona a inibição da UROD, permitindo a restauração da atividade enzimática. A remissão clínica e bioquímica geralmente ocorre em 6 a 12 meses.

2. Hidroxicloroquina em Baixa Dose:

É uma alternativa eficaz, especialmente para pacientes que não toleram flebotomia (ex: anemia, doença cardiovascular). A dose recomendada é baixa (100-200 mg, duas vezes por semana). Doses mais altas podem causar hepatotoxicidade aguda devido à mobilização maciça de porfirinas. A hidroxicloroquina forma complexos solúveis com as porfirinas hepáticas, facilitando sua excreção urinária.

Além disso, é crucial o manejo dos fatores de risco. Isso inclui a abstinência de álcool, a suspensão de terapias com estrogênio e o tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C, que por si só pode levar à remissão da PCT.

6.2 PROTOPORFIRIAS (EPP E XLP)

O manejo das protoporfirias é desafiador e focado na fotoproteção e no alívio dos sintomas dolorosos de fototoxicidade.

1. Afamelanotíde: Análogo do α -MSH, é a terapia mais eficaz disponível, administrado por implante subcutâneo a cada 60 dias. Estimula a produção de eumelanina, funcionando como fotoproteção endógena e aumentando a tolerância à exposição solar, com melhora significativa da dor e da qualidade de vida.

2. Fotoproteção: A proteção contra a luz visível (e não apenas UV) é essencial. Recomenda-se o uso de roupas de proteção e protetores solares opacos, à base de óxido de zinco ou dióxido de titânio.

3. Manejo da Insuficiência Hepática: Rara, porém grave complicação, exige monitoramento contínuo da função hepática; nos casos terminais, o transplante hepático é indicado, podendo ser associado ao transplante de células-tronco hematopoiéticas para corrigir o defeito eritropoiético e proteger o enxerto.

6.3 PORFÍRIA ERITROPOIÉTICA CONGÊNITA

O tratamento da CEP é complexo e visa controlar a hemólise e a fotossensibilidade severa.

1. Fotoproteção rigorosa: base do manejo para prevenção de lesões cutâneas graves.

2. Suporte transfusional: transfusões crônicas podem ser necessárias na anemia hemolítica grave, reduzindo a eritropoiese e a produção de porfirinas.

3. TCTH - Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas: única terapia curativa da CEP, indicada apenas em casos graves devido ao alto risco do procedimento.

7. REFERÊNCIAS

1. Dickey AK, Anderson KE, Phillips JD. The Porphyrrias. *Annu Rev Med.* 2024;75:357-373.
2. Leaf RK, Dickey AK. Porphyria cutanea tarda: a unique iron-related disorder. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023;2023(1):450-452.
3. Di Pierro E, De Canio M, Mercadante R, et al. Laboratory Diagnosis of Porphyria. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(8):1343.
4. To-Figueras J, Erwin AL, Aguilera P, Millet O, Desnick RJ. Congenital erythropoietic porphyria. *Liver Int.* 2024;44(8):1842-1855.
5. Phillips JD, Anderson KE. The Porphyrrias. In: *Williams Hematology.* 10th ed. McGraw Hill; 2021.
6. Wang B, Balwani M. The Porphyrrias. *Clin Liver Dis.* 2023;27(1):123-143.