www.porfiriabr.org

Porfiria Academy

Tópicos essenciais em

Porfirias cutâneas

Conteúdo Científico

Michelle Abdo Paiva

Diretoria Médica

Produção & Edição

Quécia Hosana Fatel Brito

Diretoria de Tecnologia

Curadoria Pedagógica

Carla Valéria de Alvarenga Antunes

Diretoria de Qualidade

Supervisão

Danielle Just Alencar Viana

Coordenação Geral

Porfirias Cutâneas

1. AS PORFIRIAS CUTÂNEAS

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

Hepáticas

O fígado é o principal local de origem do acúmulo dos intermediários da via do heme. Incluem a Porfiria Cutânea Tardia (PCT), a porfiria mais comum.

Eritropoiéticas

A produção excessiva ocorre predominantemente na medula óssea. Incluem as porfirias eritropoiéticas, como a Porfiria Eritropoiética Congênita (PEC) e a Protoporfiria Eritropoiética (PPE).

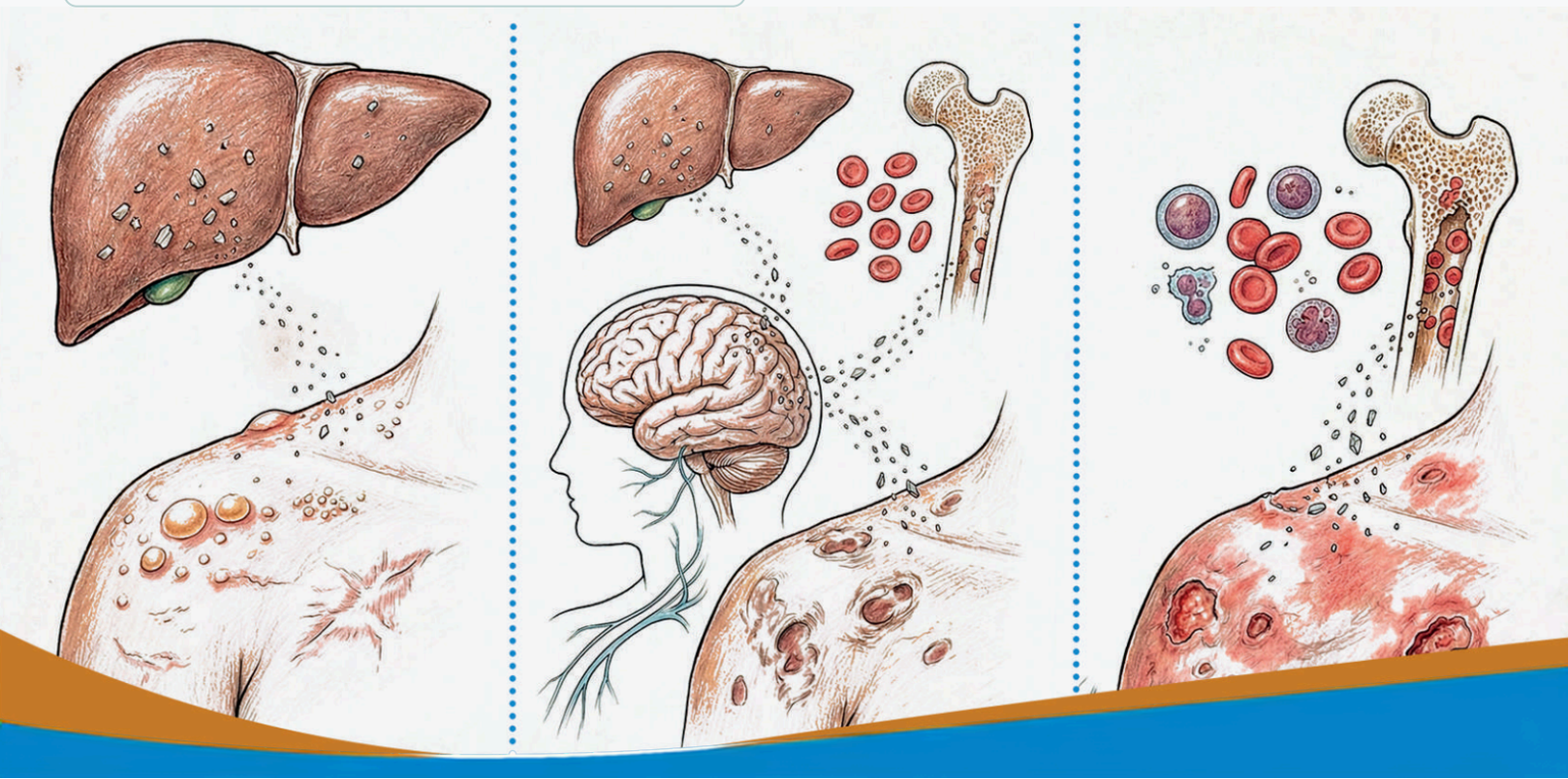
A Porfiria Variegata (PV) e a Coproporfiria Hereditária (CPH) são porfirias hepáticas agudas que podem apresentar tanto ataques neurovisceral quanto manifestações cutâneas bolhosas.

2. CLASSIFICAÇÃO E 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
- Porfirias Cutâneas Não Bolhosas



Porfiria Academy

www.porfiriabr.org

Porfirias Cutâneas Bolhosas

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

- Porfiria Cutânea Tardia (PCT)
- Porfiria Eritropoiética Congênita (PEC)
- Porfiria Hepatoeritropoiética (PHE)
- Porfiria Variegata (PV)
- Coproporfiria Hereditária (CPH)

Porfirias Cutâneas não Bolhosas

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

- Protoporfiria Eritropoiética (PPE)
- Protoporfiria Ligada ao X (PLX)

Hepática (cutânea) — PCT

Enzima
Uroporfirinogênio Descarboxilase (UROD)

Herança

- Maioria adquirida/esporádica (tipo I);
- Forma familiar (tipo II) com herança autossômica dominante e baixa penetrância.

Prevalência
1:10.000 – 1:25.000

Hepática (mista)

PV

Enzima
Protoporfirinogênio Oxidase (PPOX)

Herança
Autossômica Dominante

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

CPH

Enzima
Coproporfirinogênio Oxidase (CPOX)

Herança
Autossômica Dominante

Prevalência
Rara

Eritropoiéticas

PPE

Enzima
Ferroquelatase (FECH)

Herança
Geralmente com variante patogênica em um alelo associada a alelo de baixa expressão no outro

Prevalência
1: 75.000 - 1:200.000

PEC

Enzima
Uroporfirinogênio III Sintase (UROS)

Herança
Autossômica Recessiva

Prevalência
~ 1:1.000.000

PLX

Enzima
ALAS2 (ganho de função)

Herança
Ligada ao X

Prevalência
Rara

Hepatoeritropoiética PHE

Enzima
Uroporfirinogênio Descarboxilase (UROD)

Herança
Autossômica Recessiva

Prevalência
Ultrarara

As estimativas de prevalência variam amplamente conforme a população estudada e a presença de efeitos fundadores.

- A Porfiria Cutânea Tardia (PCT) é a porfiria 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 PCT é a porfiria mais comum na infância.
- A Protoporfiria Eritropoiética (PPE) é uma das porfirias cutâneas hereditárias mais frequentes e constitui a porfiria mais comum na infância.
- A Porfiria Variegata (PV) tem uma prevalência notavelmente alta na África do Sul devido a um efeito fundador.

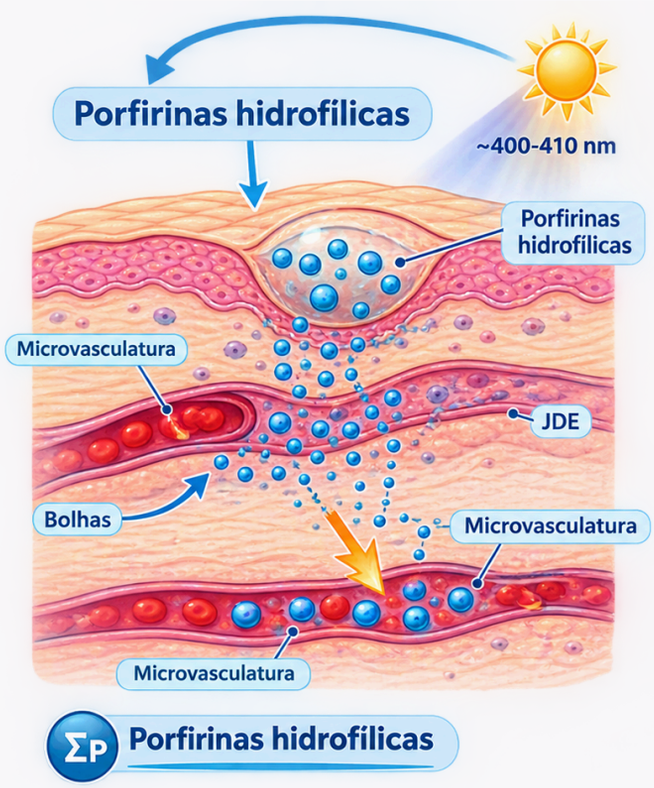
3. FISIOPATOLOGIA

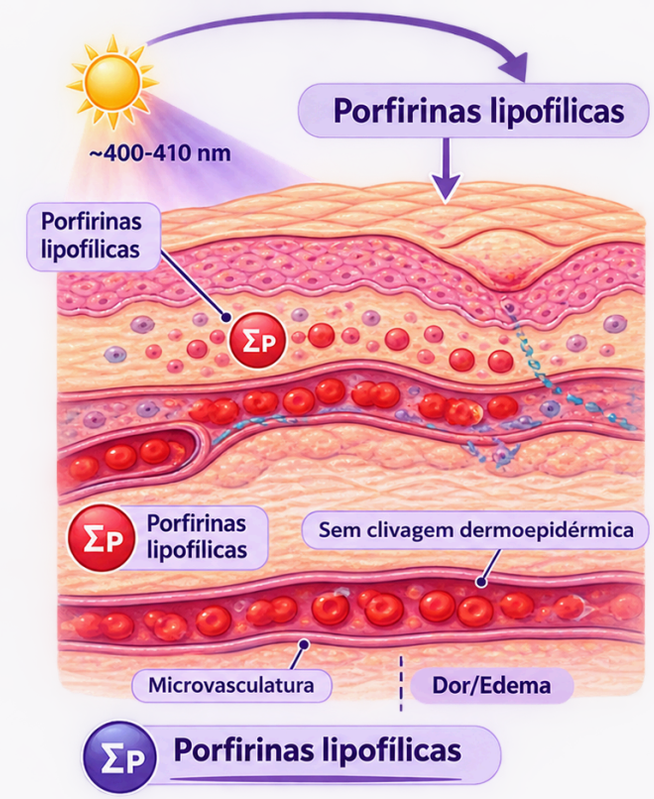
A Junção Dermoepidérmica (JDE) possui grande importância clínica por ser um ponto estrutural onde convergem a microcirculação dérmica, os componentes da matriz extracelular e a exposição direta à luz, tornando-se um alvo preferencial do dano fotoinduzido.

Nas porfirias cutâneas bolhosas, porfirinas circulantes acumulam-se nos tecidos cutâneos e, após absorção de luz principalmente na faixa de aproximadamente 400 nm, geram espécies reativas de oxigênio. O dano fotoinduzido à microvasculatura e aos componentes da junção dermoepidérmica contribui para a fragilidade cutânea e a formação de bolhas subepidérmicas.

Nas protoporfirias, a protoporfirina IX se acumula predominantemente nos eritrócitos, plasma e tecidos vascularizados. A fototoxicidade provoca lesão principalmente na microvasculatura cutânea, produzindo dor, eritema e edema, sem o padrão típico de fragilidade e bolhas observado nas porfirias cutâneas bolhosas.

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 porfiria 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.

Porfiria Cutânea Tardia (PCT): A PCT manifesta-se tipicamente na vida adulta, frequentemente após os 40 anos. A suspeita deve ser alta em pacientes com os fatores de risco conhecidos:

- Consumo excessivo de álcool;
- Infecção pelo vírus da hepatite C;
- HIV (vírus da imunodeficiência humana);
- Uso de estrogênios;
- Tabagismo;
- Sobrecarga de ferro, incluindo variantes associadas à hemocromatose hereditária.

Porfiria Eritropoiética Congênita (PEC): O início é frequentemente precoce, geralmente na infância nas formas clássicas, embora a gravidade e a idade de apresentação sejam variáveis. 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 porfirias 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, PEC, PHE, PV, CPH)

Este grupo de porfirias 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:
Urina escura em PCT, PEC ou PHE. Pode apresentar coloração avermelhada ou castanho-avermelhada devido ao aumento da excreção de porfirinas.

Protoporfiria Eritropoiética Congênita (PEC): 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.

Nas protoporfirias, a protoporfirina IX presente nos eritrócitos e no plasma alcança a microvasculatura cutânea e, após exposição à luz, desencadeia fototoxicidade e dano vascular local.

A exposição à luz visível promove excitação da porfirina 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 (PPE e PLX)

↳ As protoporfirias (PPE e PLX) 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 exposições repetidas, alguns pacientes podem desenvolver alterações cutâneas crônicas, como espessamento ceroso da pele, liquenificação e sulcos lineares sobre as articulações dos dedos.

5. DIAGNÓSTICO

Sinais de alerta e sugestão diagnóstica

Lesões bolhosas + urina escura + fatores de risco (álcool, HCV). → **PCT**

Fotossensibilidade grave desde a infância + mutilações + eritrodontia. → **PEC**

Dor e queimação aguda após exposição solar, sem bolhas, desde a infância. → **PPE/PLX**

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

A pseudoporfiria pode ocorrer em associação com doença renal crônica/hemodiálise e com diversos medicamentos, especialmente alguns AINEs, como naproxeno, além de outros fármacos fotossensibilizantes.

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

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 direciona a investigação, mas a confirmação de porfiria exige demonstração bioquímica característica.

Fluxo Diagnóstico

O processo diagnóstico deve seguir uma abordagem escalonada:

Suspeita Clínica

Baseada em manifestações cutâneas (bolhosas ou não bolhosas).

Testes Bioquímicos
(rastreio e confirmatórios)

Padrões específicos a cada subtipo de porfiria.

Plasma fluorescence scan:

- Teste de rastreio rápido que pode demonstrar aumento de porfirinas e fornecer pistas diagnósticas pelo comprimento de onda do pico de fluorescência. Entretanto, seus resultados devem ser interpretados juntamente com os demais testes bioquímicos específicos.

Urina:

- A quantificação e o fracionamento das porfirinas urinárias são particularmente importantes na investigação da PCT.

Nas protoporfirias (PPE/PLX), entretanto, as porfirinas urinárias podem ser normais, pois a protoporfirina IX é lipofílica e eliminada predominantemente pela via biliar.

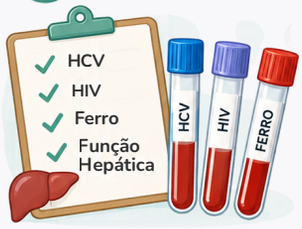
Testes Confirmatórios

Após o rastreio inicial, os exames devem ser direcionados de acordo com a hipótese diagnóstica. O fracionamento de porfirinas em urina e fezes auxilia na diferenciação das porfirias bolhosas, enquanto a quantificação de protoporfirina eritrocitária é fundamental para o diagnóstico de PPE/PLX.

Teste Genético

Após a confirmação bioquímica, o teste genético pode confirmar o subtipo, caracterizar formas hereditárias e orientar aconselhamento familiar. Na PCT, o teste de UROD é especialmente útil quando há suspeita da forma familiar.

| Avaliação de Fatores de Risco



- Sorologia de hepatite C
- Ferritina
- Saturação de Transferrina
- Função Hepática

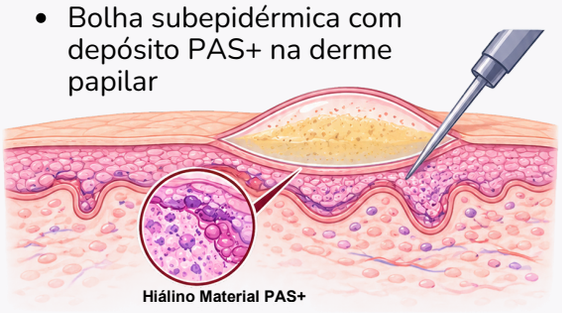
| Hemograma

- Pode revelar anemia hemolítica na PEC + PHE

Na avaliação complementar, é obrigatória a investigação de fatores desencadeantes na PCT, incluindo investigação de sobrecarga de ferro/hemocromatose, hepatite C, HIV, exposição a estrogênio, consumo de álcool e outros fatores de suscetibilidade. O hemograma pode evidenciar anemia hemolítica, em especial na CEP e na HEP.

| Biópsia de Pele

- Bolha subepidérmica com depósito PAS+ na derme papilar



A biópsia de pele é geralmente desnecessária, sendo reservada para casos atípicos. O achado histológico não diferencia adequadamente as diferentes porfirias bolhosas entre si. O padrão de bolha subepidérmica, festonamento e material hialino PAS+ pode apoiar o diagnóstico, mas é inespecífico dentro desse grupo.

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 porfiria.

Porfiria Cutânea Tardia (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:

Flebotomia Terapêutica

- A flebotomia terapêutica é tratamento de primeira linha da PCT. São realizadas flebotomias periódicas com monitorização de hemoglobina e ferritina, buscando redução dos estoques de ferro até níveis baixos de ferritina, sem causar anemia ou deficiência de ferro sintomática.

- Em geral, retiram-se cerca de 450 mL de sangue a cada duas semanas, com meta de ferritina em torno de 20 ng/mL; valores próximos de 50 ng/mL podem ser aceitáveis se surgirem sintomas de deficiência de ferro.

- Após a redução adequada dos estoques de ferro, os níveis de porfirinas e as manifestações cutâneas diminuem progressivamente ao longo dos meses.

Hidroxicloroquina em Baixa Dose

- A hidroxicloroquina em baixa dose, geralmente 100 mg por via oral duas vezes por semana, é uma alternativa à flebotomia em pacientes selecionados, especialmente quando a flebotomia não é viável ou bem tolerada e não há sobrecarga importante de ferro.

- Doses convencionais de hidroxicloroquina utilizadas em outras doenças devem ser evitadas na PCT, pois podem provocar mobilização rápida das porfirinas hepáticas e hepatotoxicidade significativa.

- 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 hepatite C com antivirais de ação direta pode contribuir para a remissão da PCT em pacientes nos quais essa infecção constitui fator desencadeante.

Protoporfirias (PPE e PLX)

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

Afamelanotide:

- Análogo do α-MSH e tratamento específico aprovado em alguns países para PPE, aumenta a tolerância à exposição luminosa e o tempo de exposição sem dor, com melhora da qualidade de vida, administrado por implante subcutâneo de liberação prolongada, conforme esquema aprovado e disponibilidade local.

Fotoproteção:

- A fotoproteção deve considerar principalmente a luz visível, além da radiação UV. Roupas, barreiras físicas e produtos fotoprotetores capazes de reduzir a transmissão de luz visível podem ser úteis; filtros solares convencionais contra UV isoladamente oferecem proteção limitada para a fototoxicidade das protoporfirias.

Manejo da Insuficiência Hepática:

- Rara, porém grave complicação, exige monitoramento contínuo da função hepática.

- Nos casos de doença hepática protoporfírica grave ou falência hepática, o transplante hepático pode ser necessário. Como o transplante hepático não corrige a produção excessiva de protoporfirina pela medula óssea, pode ocorrer recorrência da doença no enxerto.

Em pacientes selecionados, transplante de células-tronco hematopoéticas após o transplante hepático pode ser considerado para corrigir a fonte eritropoiética da protoporfirina.

Porfiria Eritropoiética Congênita (PEC)

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

Fotoproteção Rigorosa:

- Base do manejo para prevenção de lesões cutâneas graves.

Suporte Transfusional:

- Transfusões crônicas podem ser necessárias na anemia hemolítica grave, reduzindo a eritropoiese e a produção de porfirinas.

Transplante de Células-Tronco Hematopoieticas (TCTH):

- O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas é atualmente a única terapia capaz de corrigir de forma definitiva o defeito hematopoiético da CEP e pode ser considerado em pacientes com doença grave, ponderando-se a morbimortalidade relacionada ao procedimento.

REFERÊNCIAS

AARSAND, Aasne K. *et al.* Practical recommendations for biochemical and genetic diagnosis of the porphyrias. **Liver International**, v. 45, n. 3, p. e16012, 2025.

DICKEY, A. K.; ANDERSON, K. E.; PHILLIPS, J. D. The porphyrias. **Annual Review of Medicine**, v. 75, p. 357–373, 2024.

DI PIERRO, E. *et al*. Laboratory diagnosis of porphyria. **Diagnostics**, v. 11, n. 8, p. 1343, 2021.

LEAF, R. K.; DICKEY, A. K. Porphyria cutanea tarda: a unique iron-related disorder. **Hematology**, n. 1, p. 450-456, 2024.

MINDER, Anna-Elisabeth *et al*. Erythropoietic protoporphyrias: Pathogenesis, diagnosis and management. **Liver International**, v. 45, n. 1, p. e16027, 2025.

PHILLIPS, J. D.; ANDERSON, K. E. The porphyrias. In: **Williams Hematology**. 10. ed. New York: McGraw Hill, 2021.

TO-FIGUERAS, J. *et al*. Congenital erythropoietic porphyria. **Liver International**, v. 44, n. 8, p. 1842–1855, 2024.

WANG, B.; BALWANI, M. The porphyrias. **Clinics in Liver Disease**, v. 27, n. 1, p. 123–143, 2023.

WANG, Bruce *et al*. AGA clinical practice update on diagnosis and management of acute hepatic porphyrias: expert review. **Gastroenterology,** v. 164, n. 3, p. 484-491, 2023.