XXV JORNADAS CIENTÍFICAS DE ANÁLISES CLÍNICAS E GENÉTICA HUMANA

PORFIRIAS - ABORDAGEM CLÍNICA E LABORATORIAL

Sónia Moreira

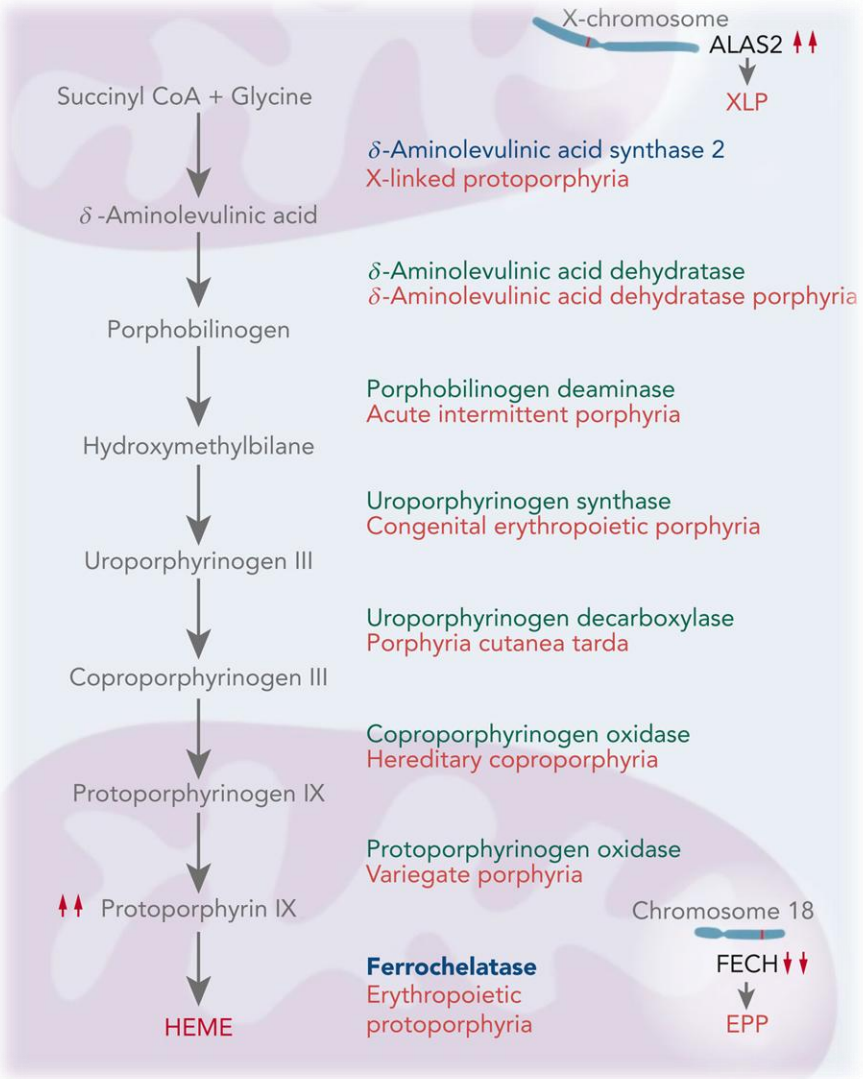
ULS Coimbra, FMUC

CENTRO DE REFERÊNCIA PORTUGAL

European Reference Network MetabERN European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS 1835

Porfirias



Doenças metabólicas raras resultantes da disfunção da via de biossíntese do heme:

- Deficiência parcial de uma das enzimas da biossíntese do heme
- Aumento de atividade da ALA sintase 2 (protoporfiria eritropoiética ligada ao X - XLEPP)
- Forma adquiridas (Porfiria cutânea tarda)

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Porfirias

PORFIRIAS AGUDAS (Sem sintomas cutâneos)	• Porfiria Aguda Intermitente (PAI) • Porfiria por défice de ALAD (PDA)
PORFIRIAS AGUDAS (com sintomas cutâneos)	• Porfiria variegata (PV) • Coproporfiria hereditária (CPH)
PORFIRIAS NÃO AGUDAS	• Porfiria cutânea tarda (PCT) • Porfiria eritropoiética (EPP) • Protoporfiria eritropoietica ligada ao X (XLEPP) • Porfiria eritropoietica congénita (CEP)

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Belosevic A, *Life*. 2023; 13(9):1889

PORFIRIAS AGUDAS

XXV
JORNADAS
CIENTÍFICAS DE
ANÁLISES CLÍNICAS
E GENÉTICA HUMANA

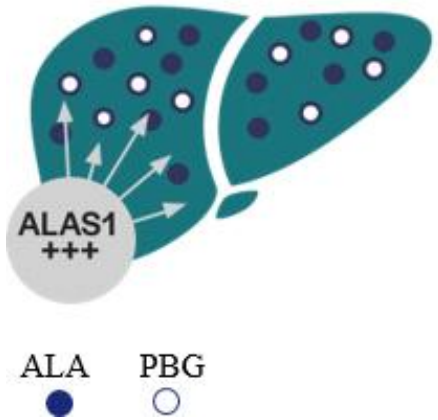
Porfiria Aguda - Fisiopatologia

Def. enzimática

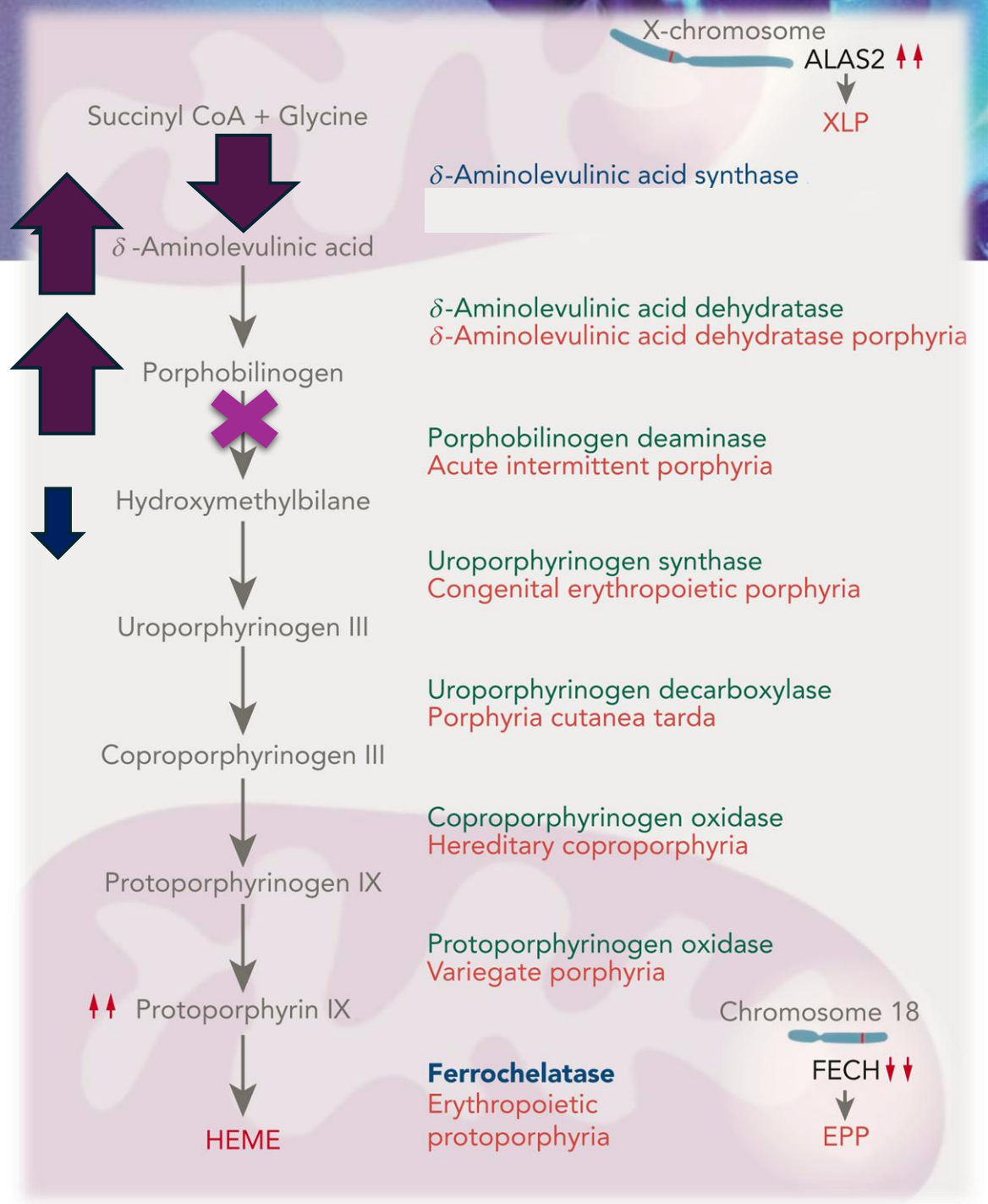
- ❑ HBMS (PAI)
- ❑ CPOX (CPH)
- ❑ PPOX (PV)
- ❑ ALAD (PDA)

Regulação Positiva

- ❑ ALAS1



Acumulação dos intermediários tóxicos



Bissell et al. N Engl J Med. 2017;377:862-872; Balwani M, et al. *Hepatology*. 2017;66(4):1314-1322; Simon A, et al. *Patient*. 2018;11(5):527-537.

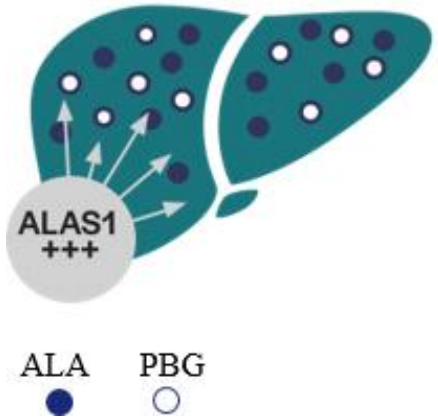
Porfiria Aguda - Fisiopatologia

Def. enzimática

- ❑ HBMS (PAI)
- ❑ CPOX (CPH)
- ❑ PPOX (PV)
- ❑ ALAD (PDA)

Regulação Positiva

- ❑ ALAS1



Acumulação dos intermediários tóxicos

Efeito Neurotóxico

Efeito Cardiotóxico

- ➢ Dano oxidativo induzido por ALA
- ➢ Toxicidade mitochondrial e sináptica
- ➢ Disfunção de citocromos e outras enzimas dependentes de heme

Efeito Nefrotóxico

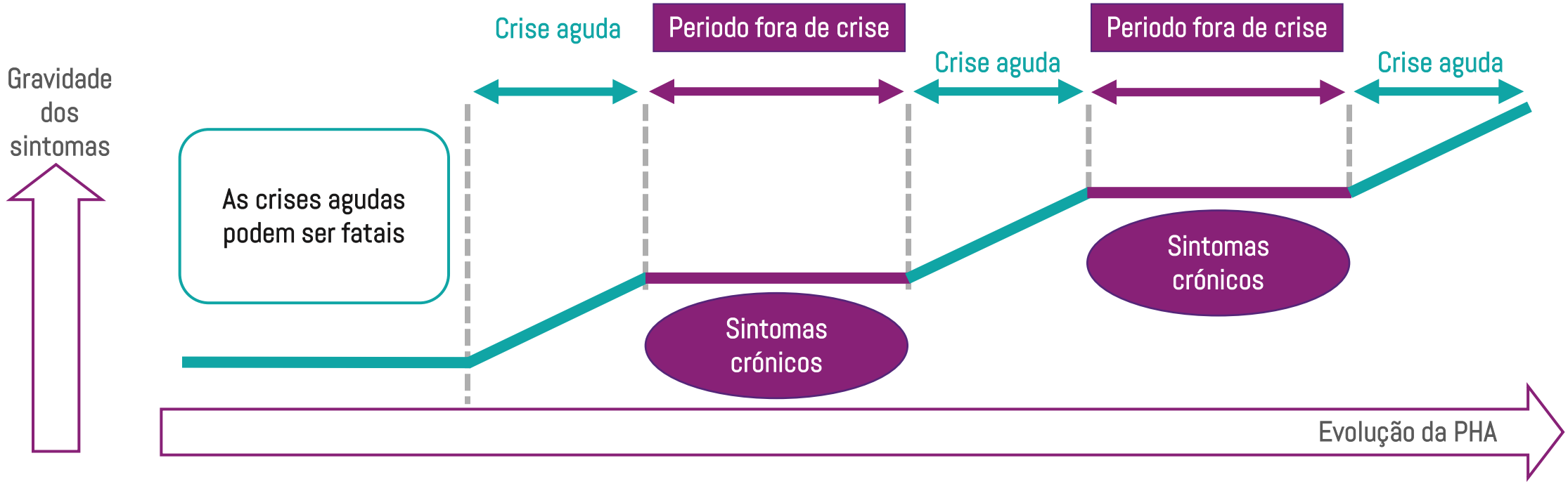
Efeito Carcinogénico

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Bissell et al. N Engl J Med. 2017;377:862-872; Balwani M, et al. *Hepatology*. 2017;66(4):1314-1322; Simon A, et al. *Patient*. 2018;11(5):527-537.

Porfiria aguda

Doença sistémica caracterizada por crises agudas, sintomas crónicos e complicações a longo prazo



O curso da doença é pouco previsível

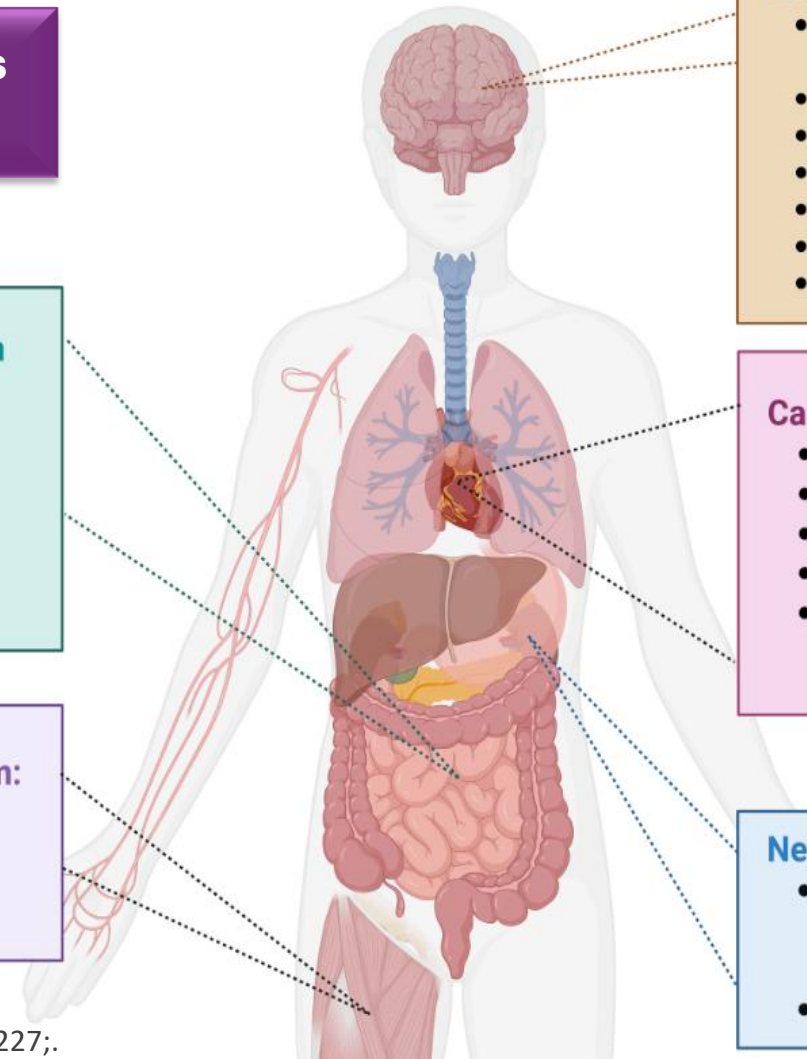
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Porfiria Aguda - Sinais & Sintomas

Manifestações cutâneas

Neuropsychiatric disorders
- Fatigue, somnolence, coma
- Seizures
- Cranial neuropathy
- Sensory loss
- Paresis
- Depression/psychosis
- SIADH

Gastrointestinal system
- Abdominal pain
- Nausea, emesis
- Constipation
- Poor appetite
- Increased risk of developing HCC



Cardiopulmonary system
- Tachycardia
- Arterial hypertension
- Cardiac arrythmia
- Diaphoresis
- Respiratory distress (central paresis)

Musculoskeletal system:
- Weakness
- Paralysis
- Cramps

Nephro-urinary system:
- Renal impairment, risk of end-stage kidney disease
- Bladder paresis

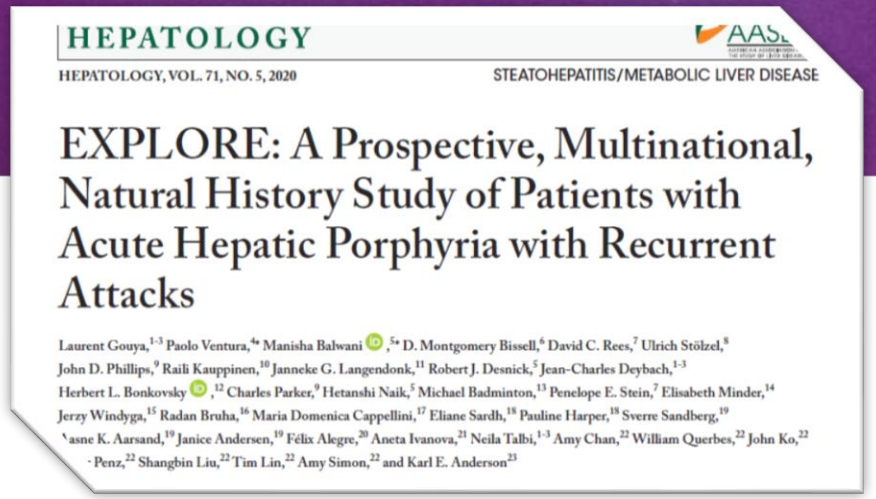
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Anderson KE et al. *Mol Genet Metab* 2019;128:219–227;.

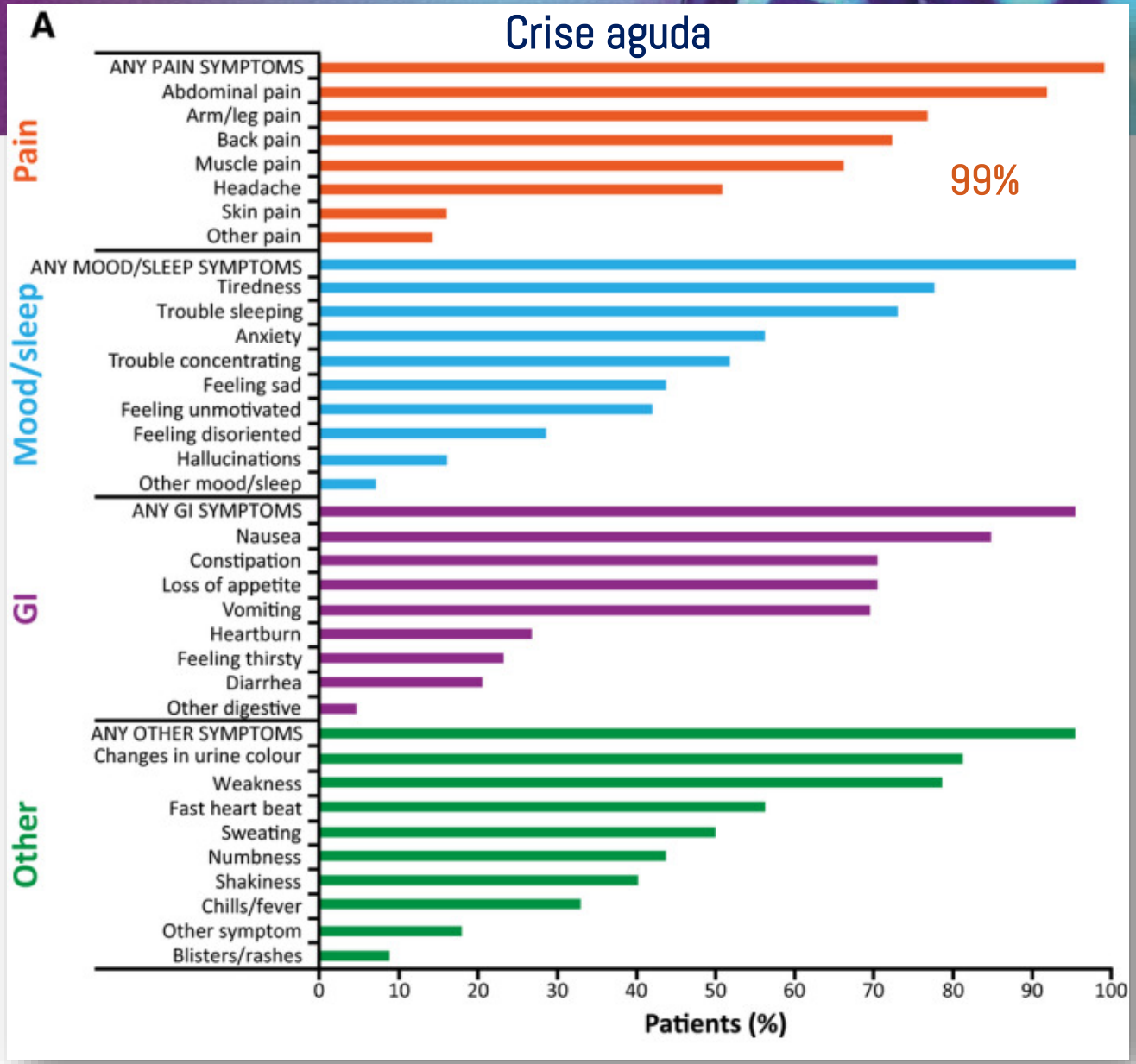
Porfiria Aguda - Sinais & Sintomas

- Porfiria variegata
- Coproporfiria hereditária

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS



- 112 doentes (104 PAI, 3 CPH, 5 PV)
- Crises agudas:
  - Média de 6 crises/ano
  - 32% dos doentes com > 10 crises/ano
  - 4 crises/ano com necessidade de terapêutica com hemina



Gouya L, *et al.* Hepatology. 2020 May;71(5):1546-1558.

Porfiria Aguda - Sinais & Sintomas

25% a 35% com hiponatrémia

37% a 55% referem urina escura

- **Dor abdominal -** sintoma mais comum (92% dos doentes) e está frequentemente associado a sintomas GI
- **Queixas neuropsiquiátricas –** as mais reportadas incluem confusão, halucinações, ansiedade, e depressão
- **Neuropatia periférica progressiva -** predomínio motor (< 40% dos doentes).

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

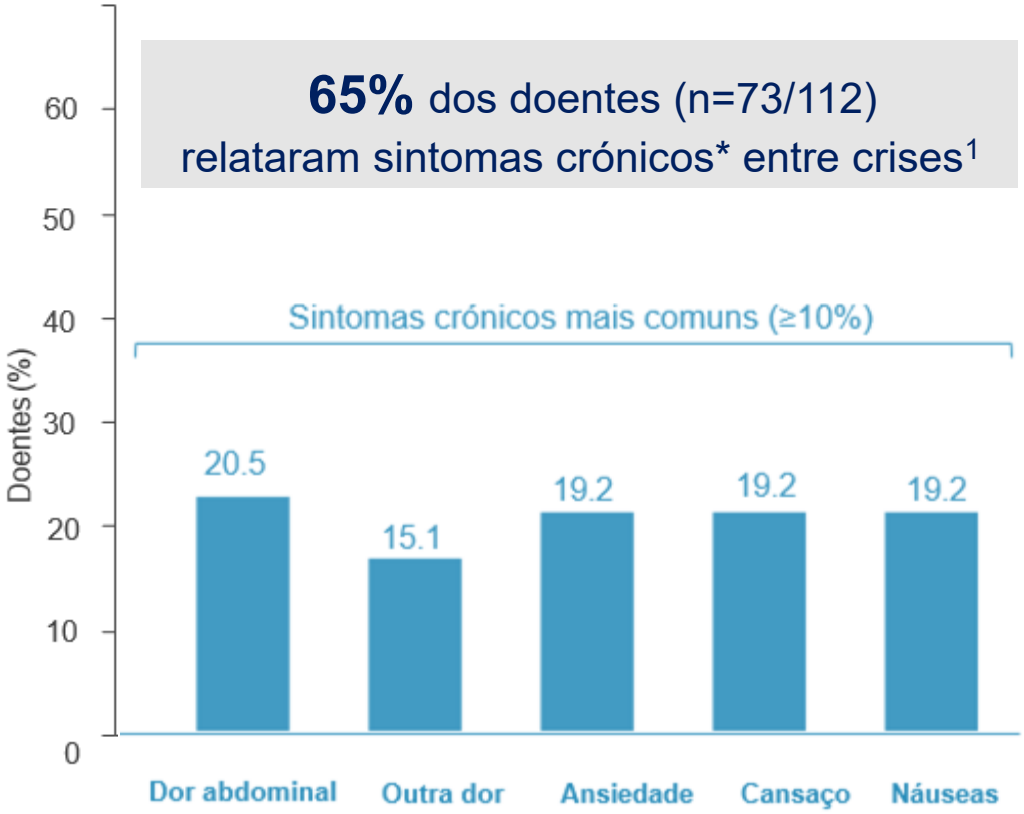
Gouya L, *et al.* Hepatology. 2020 May;71(5):1546-1558.

HEPATOLOGY
HEPATOLOGY, VOL. 71, NO. 5, 2020
STEATOHEPATITIS/METABOLIC LIVER DISEASE

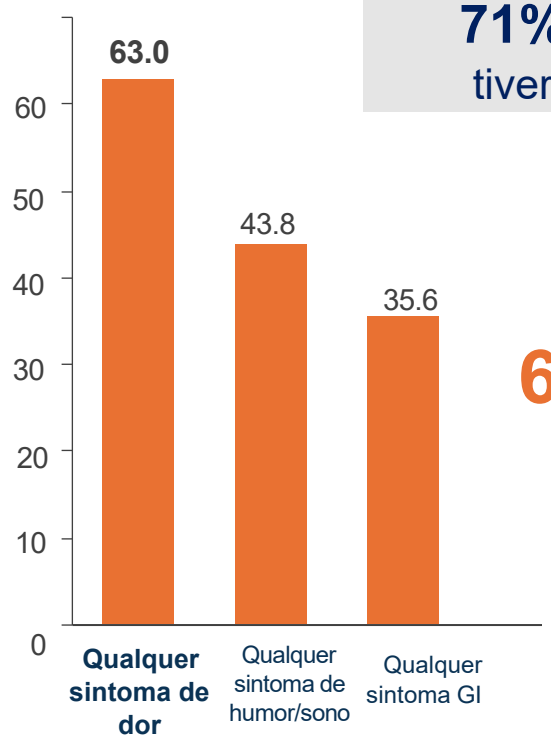
EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks

Sintomas Crónicos entre Crises (n=112)

65% dos doentes (n=73/112) relataram sintomas crónicos* entre crises[1]



71% dos doentes (n=52/73) tiveram sintomas diariamente[1]



63% dos doentes com sintomas crónicos (n=46/73) tiveram um sintoma de dor[2]

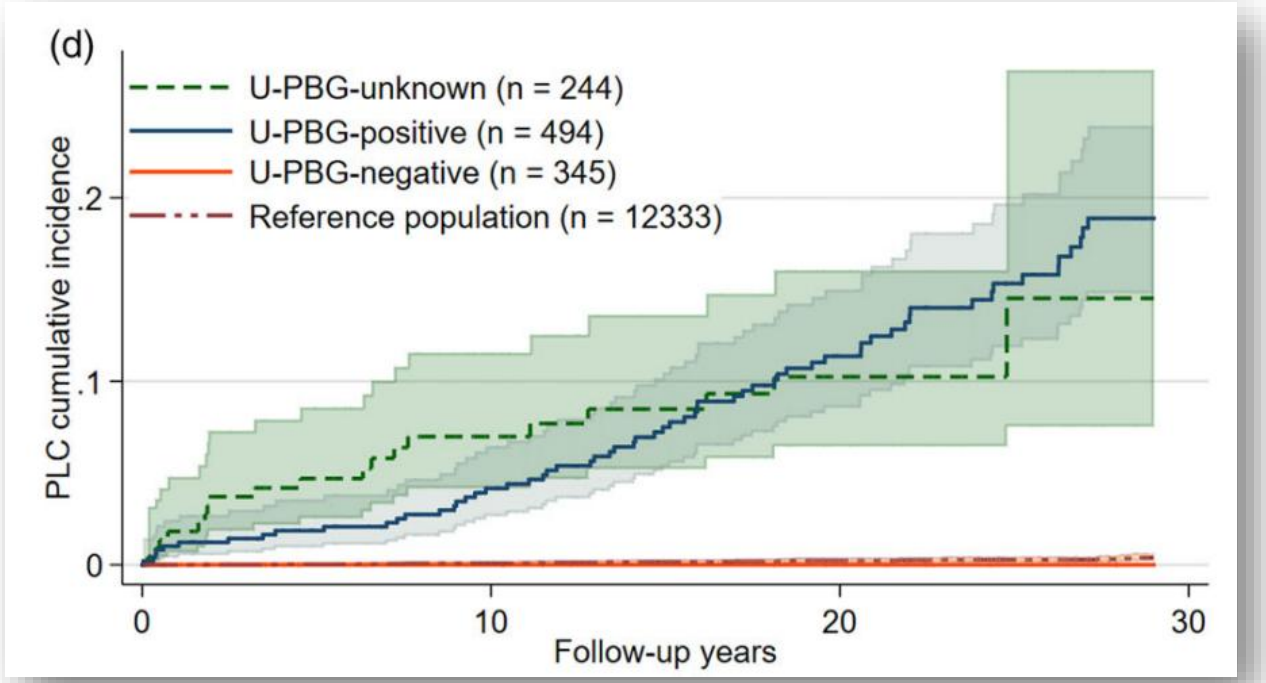
Gouya L, *et al.* Hepatology. 2020 May;71(5):1546-1558.

JIM Original Article

doi: 10.1111/joim.13463

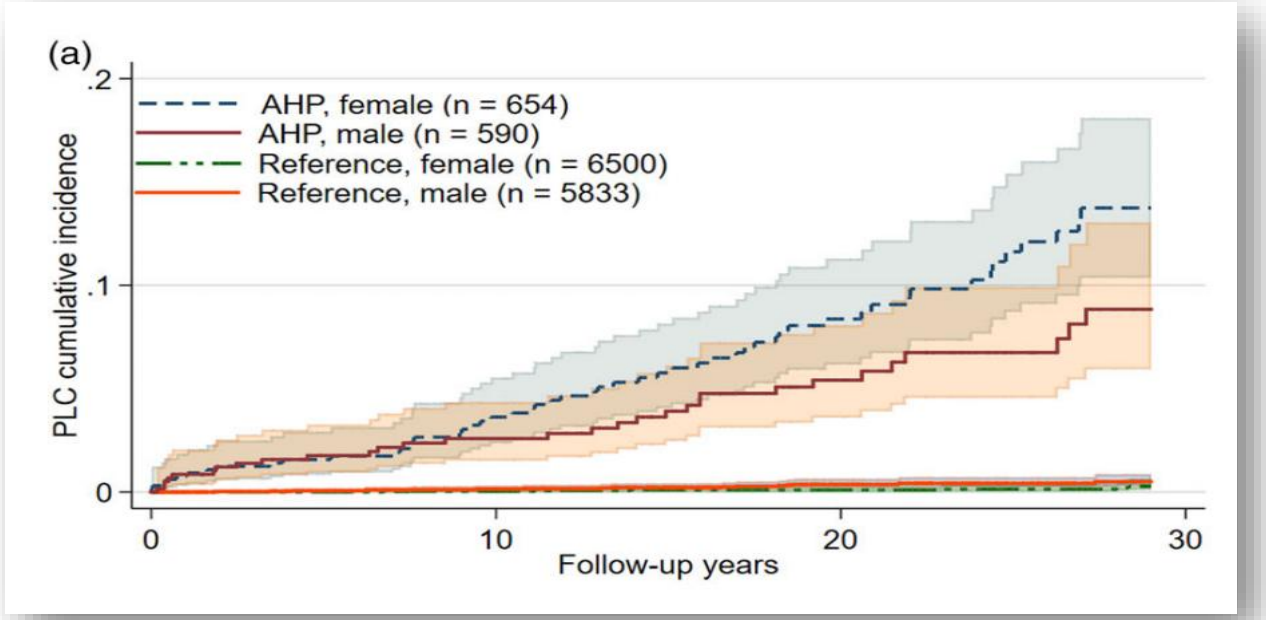
Risk of primary liver cancer in acute hepatic porphyria patients: A matched cohort study of 1244 individuals

Mattias Lissing[1,2], Daphne Vassiliou[3,4,5], Ylva Floderus[4,6], Pauline Harper[4,6], Matteo Bottai[7], Marianna Kotopouli[7], Hannes Hagström[1,2,8], Eliane Sardh[3,4,5] & Staffan Wahlin[1,2]



- Risco 38 x superior em doentes com PAI bioquimicamente ativa
- Nenhum doente com PBG urinário normal desenvolveu neoplasia hepática
- Risco superior em mulheres

Neoplasia hepática primária (n = 83)
- N= 67 (81%) Carcinoma hepatocelular
- N=3 (4%) colangiocarcinoma
- N= 13 (15%) não especificado



Lissing M, et al. J Intern Med. 2022 Jun;291(6):824-836.

JIMD
JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE
SSIEM

ORIGINAL ARTICLE | Open Access

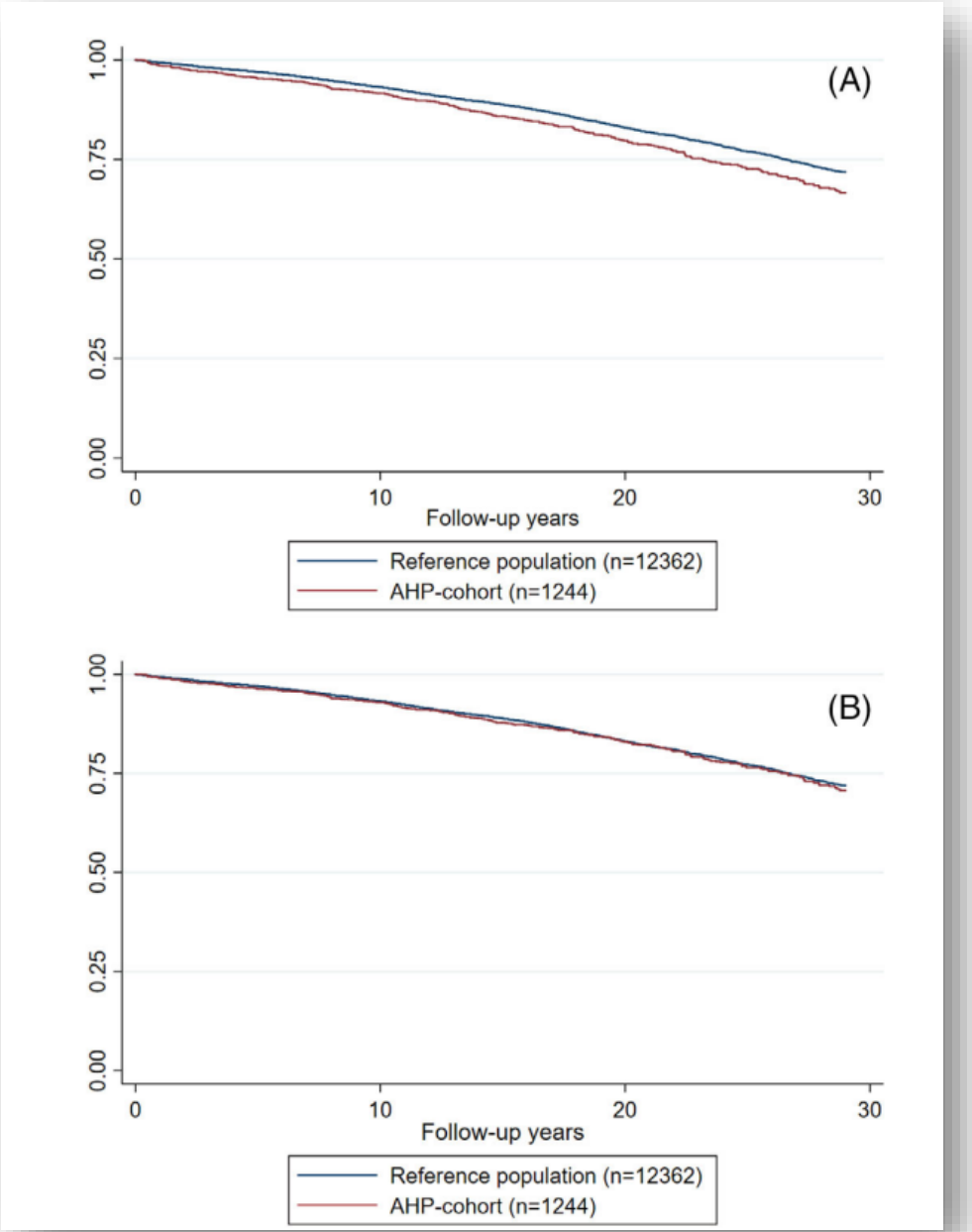
Risk for incident comorbidities, nonhepatic cancer and mortality in acute hepatic porphyria: A matched cohort study in 1244 individuals

Mattias Lissing, Daphne Vassiliou, Ylva Floderus, Pauline Harper, Jacinth Yan, Hannes Hagström, Eliane Sardh, Staffan Wahlin

First published: 22 December 2022 | https://doi.org/10.1002/jimd.12583 | Citations: 2

- A taxa de mortalidade global mais elevada em doentes com Porfiria aguda vs população de referência

- A diferença na mortalidade entre a porfiria aguda e a população de referência deixou de ser significativa após exclusão de doentes com neoplasia primária do fígado



Lissing M, *et al.* J Inherit Metab Dis. 2023 Mar;46(2):286-299.

JIMD
JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE
SSIEM

ORIGINAL ARTICLE | Open Access

Risk for incident comorbidities, nonhepatic cancer and mortality in acute hepatic porphyria: A matched cohort study in 1244 individuals

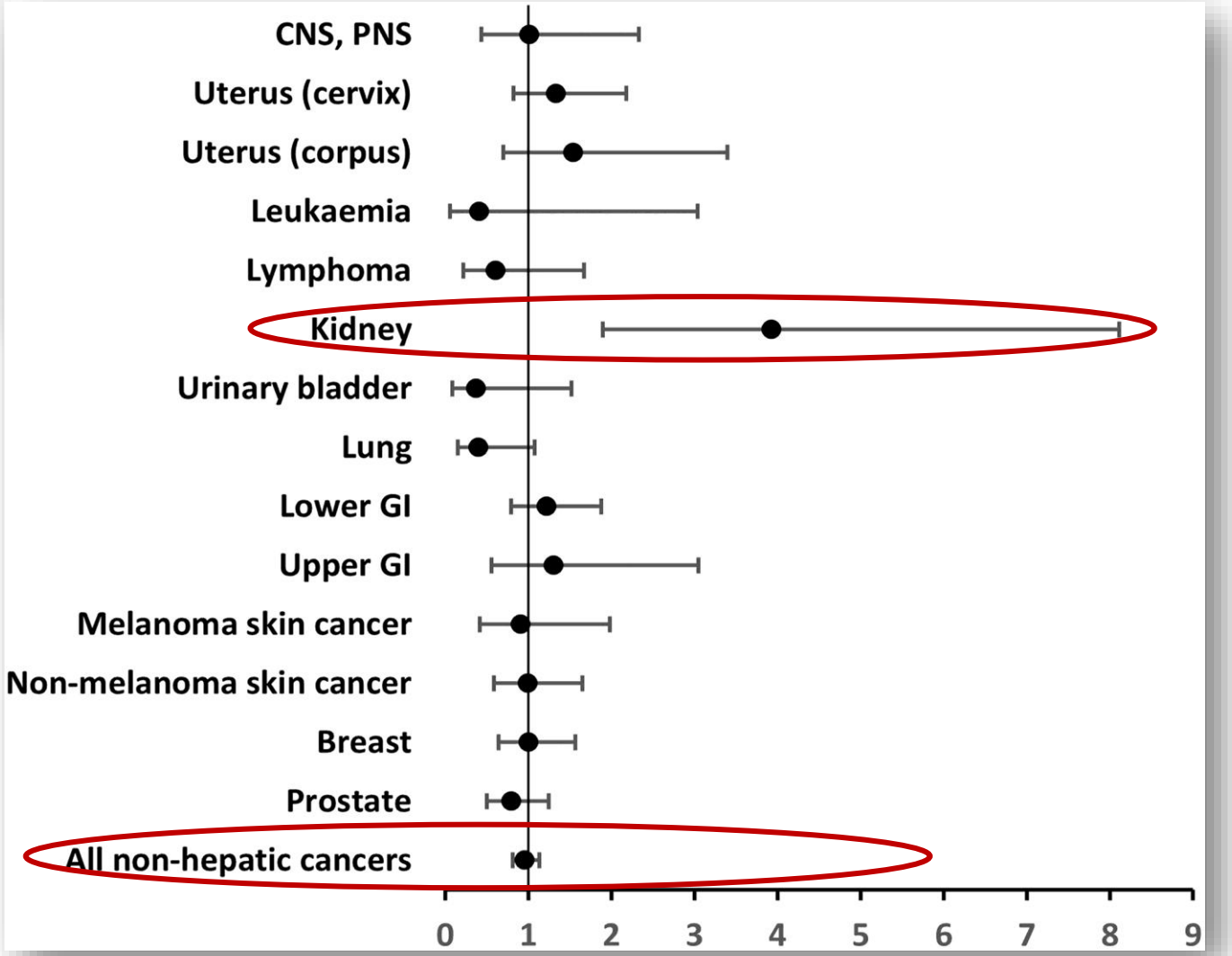
Mattias Lissing, Daphne Vassiliou, Ylva Floderus, Pauline Harper, Jacinth Yan, Hannes Hagström, Eliane Sardh, Staffan Wahlin

First published: 22 December 2022 | https://doi.org/10.1002/jimd.12583 | Citations: 2

- Risco aumentado de neoplasia renal (todos U-PBG positivos)

  Carcinoma de células claras
  Carcinoma cromófobo de células renais

- Sem riscos aumentado neoplasia da prostata, mama, colorretal, pulmão ou cutânea.



Lissing M, *et al.* J Inherit Metab Dis. 2023 Mar;46(2):286-299

JIMD
JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE
SSIEM

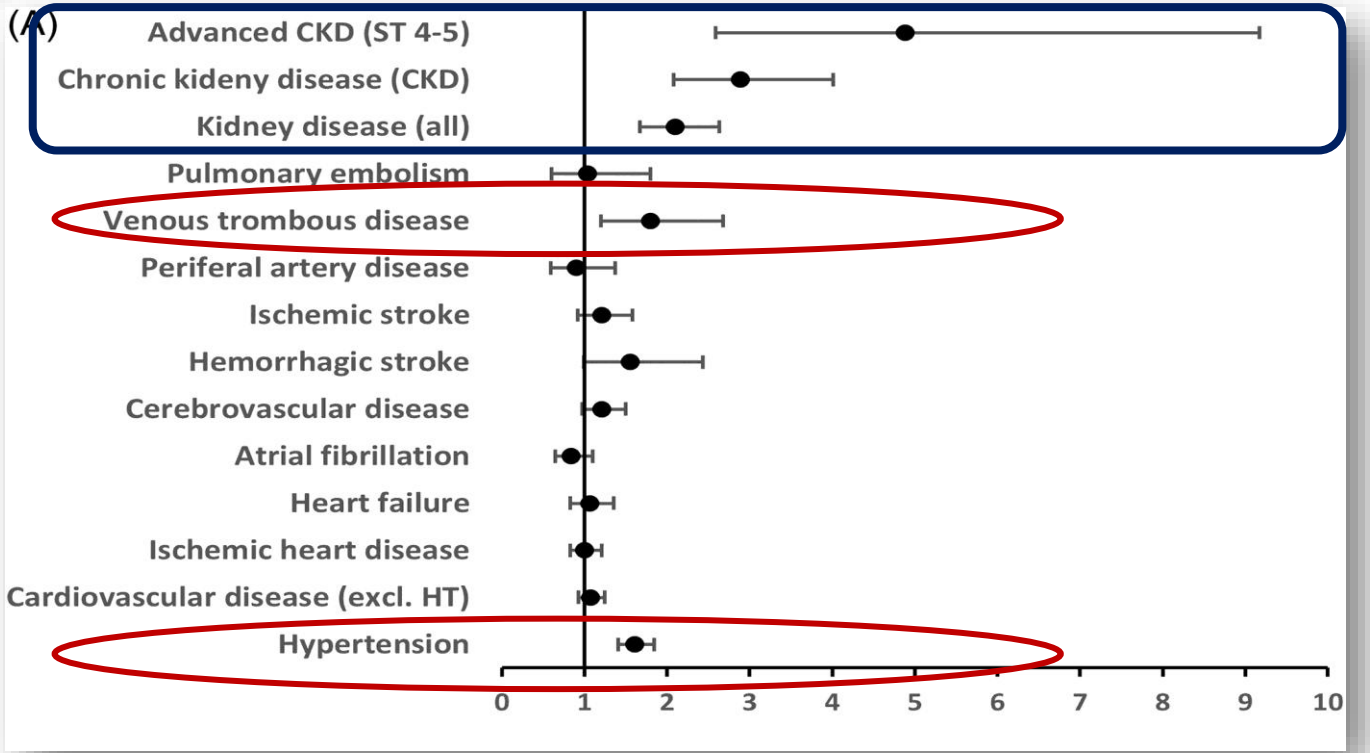
ORIGINAL ARTICLE | Open Access

Risk for incident comorbidities, nonhepatic cancer and mortality in acute hepatic porphyria: A matched cohort study in 1244 individuals

Mattias Lissing, Daphne Vassiliou, Ylva Floderus, Pauline Harper, Jacinth Yan, Hannes Hagström, Eliane Sardh, Staffan Wahlin

First published: 22 December 2022 | https://doi.org/10.1002/jimd.12583 | Citations: 2

- Risco aumentado para DRC, hipertensão arterial e trombose venosa
  - ➢ Maior impacto nos U-PBG positivos



Lissing M, *et al.* J Inherit Metab Dis. 2023 Mar;46(2):286-299.

O DESAFIO DO DIAGNÓSTICO Na PORFIRIA AGUDA

Sinais e Sintomas inespecíficos

Apresentação clinica variada

Baixo Limiar Suspeição

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Apresentações clínicas variadas

Table 3 Case reports of psychiatric manifestations in patients with acute porphyria published in the last 5 years and other relevant case reports

First author	Santos, M [42]	Kurkjian, N [43]	Bautista, O [44]	Takács, R [45]	Kumar, B [14]	Vgonrzas, AN [46]	Hamner, M.B [47]
Year	2017	2016	2014	2014	2012	1993	1992
Sex	M	F	F	F	F	F	M
Age	32	24	19	38	15	48	50
Type of porphyria	HCP[a]	AIP[a]	AIP	HCP	AIP	AIP	AIP
Family history	Not specified	Diabetes mellitus, Bipolar disorder	Not specified	Father was alcohol dependent, mother had porphyria	None	Brother with porphyria cutanea tarda.	None
Past psychiatric history	Bipolar disorder, Anxiety, depression, schizophrenia, and alcohol abuse	Suicidal ideation, Auditory hallucinations. Unsure diagnosis of depression, bipolar disorder and PTSD	ADHD, drug abuse (alcohol, cannabis)	One manic episode and several depressive episodes	Schizophrenia diagnosed prior to diagnosis of porphyria. This diagnosis was reassessed.	Two episodes of atypical depression.	Narcotic analgesic dependence, enrolled in a rehabilitation program.
Personality traits	Not specified	Emotional lability, Borderline personality disorder considered	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified
Classical symptoms	Sharp Teeth[b]	Abdominal pain	Abdominal pain, dark urine	Not specified	Dark urine	None	Abdominal pain, nausea, vomiting.
Psychiatric manifestations	Auditory hallucinations	No verbal output, did not follow simple commands	Psychosis with severely disorganized behavior	Psychotic depression	Psychosis	Panic episodes with agoraphobia relieved by eating high-carbohydrate food or cooler environment. residual anxiety between attacks.	Obsessive thoughts and compulsive reading. Depressive symptoms including depressed mood and suicidal ideation.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Duque-Serrano L., *et a*l. Current Psychiatry Reports (2018) 20:5

Doentes com Porfiria Aguda

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Desafios no Diagnóstico das Porfirias Agudas

Manifestações sistémicas e apresentação inespecífica fazem das Porfiria aguda um desafio diagnóstico

.... que pode durar mais de 15 anos...

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

AHP, acute hepatic porphyria

Bonkovsky HL *et al*. Am J Med. 2014;127:1233-1241; Pischik E. *et al*. Appl Clin Genet. 2015;8:201-214. 2; Anderson KE *et al*. Ann Intern Med. 2005;142:439-450.

PORFIRIAS NÃO AGUDAS

XXV JORNADAS CIENTÍFICAS DE ANÁLISES CLÍNICAS E GENÉTICA HUMANA

Porfiria Cutânea Tarda

- A porfiria cutânea tardia é o subtipo mais comum de porfiria

- Redução da atividade da enzima **uroporfirinogénio descarboxilase** (Uro-D) no fígado leva à acumulação de porfirinas fotossensibilizantes

Fatores de risco
Alcool
Tabagismo
Hemocromatose
Sobrecarga de ferro
Infeções (hepatite C, HIV)
Estrogénios orais
LES

Types of porphyria cutanea tarda.

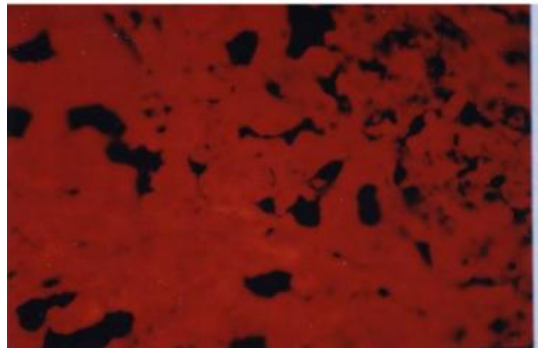
Type	Frequency	UROD mutation	Family history	Hepatic UROD activity	RBC UROD activity
Type 1	75–80%	No	No	< 20% of normal	Normal
Type 2	15–20%	Yes	Often	< 20% of normal**	~50% of normal
Type 3	< 5%	No	Yes	< 20% of normal	Normal

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

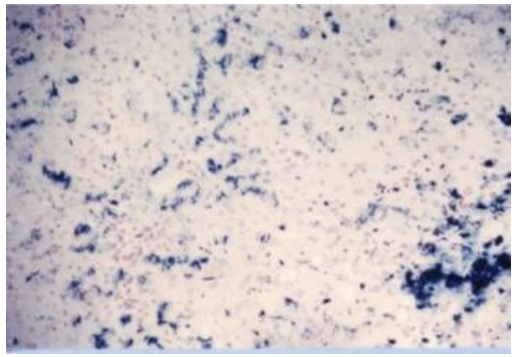
Porfiria Cutânea Tarda - Sinais & Sintomas

- Manifestação cutânea

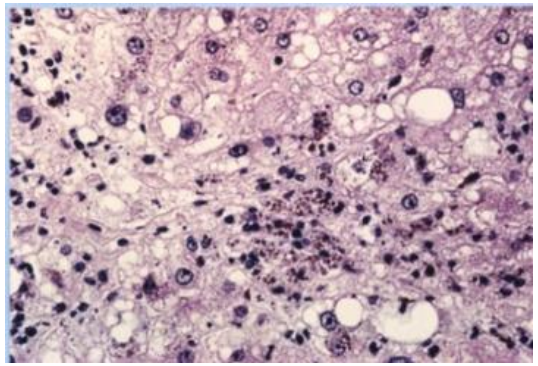
- Lesão hepática causada por acumulação de porfirinas nos hepatócitos



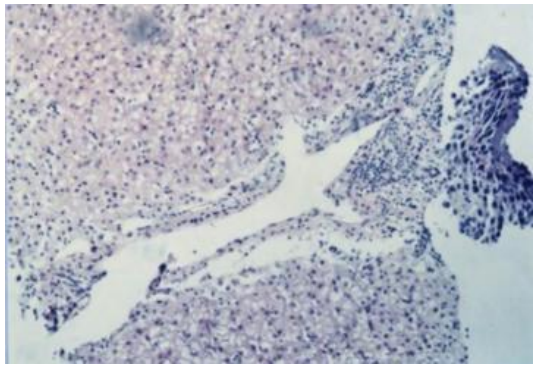
Acumulação de uroporfirinas nos hepatócitos



Siderose



Esteatose hepática

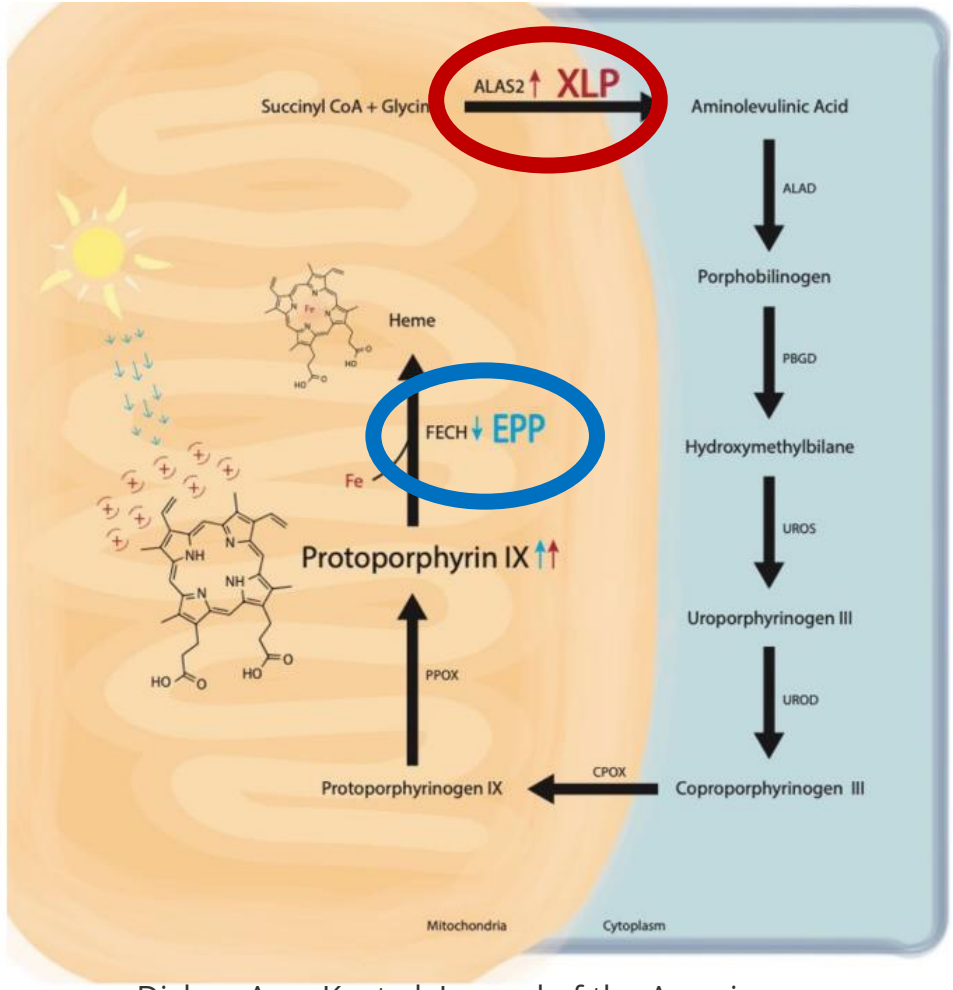


Fibrose, cirrose e CHC

Protoporfiria eritropoiética (EPP)
Protoporfiria ligada ao cromossoma X (XLEPP)

Acumulação de **protoporfirina IX** nos eritrócitos, plasma e vias biliares.

O excesso de protoporfinina IX é eliminado pela via hepatobiliar. Pode cristalizar e formar cálculos dada a sua hidrofobicidade.



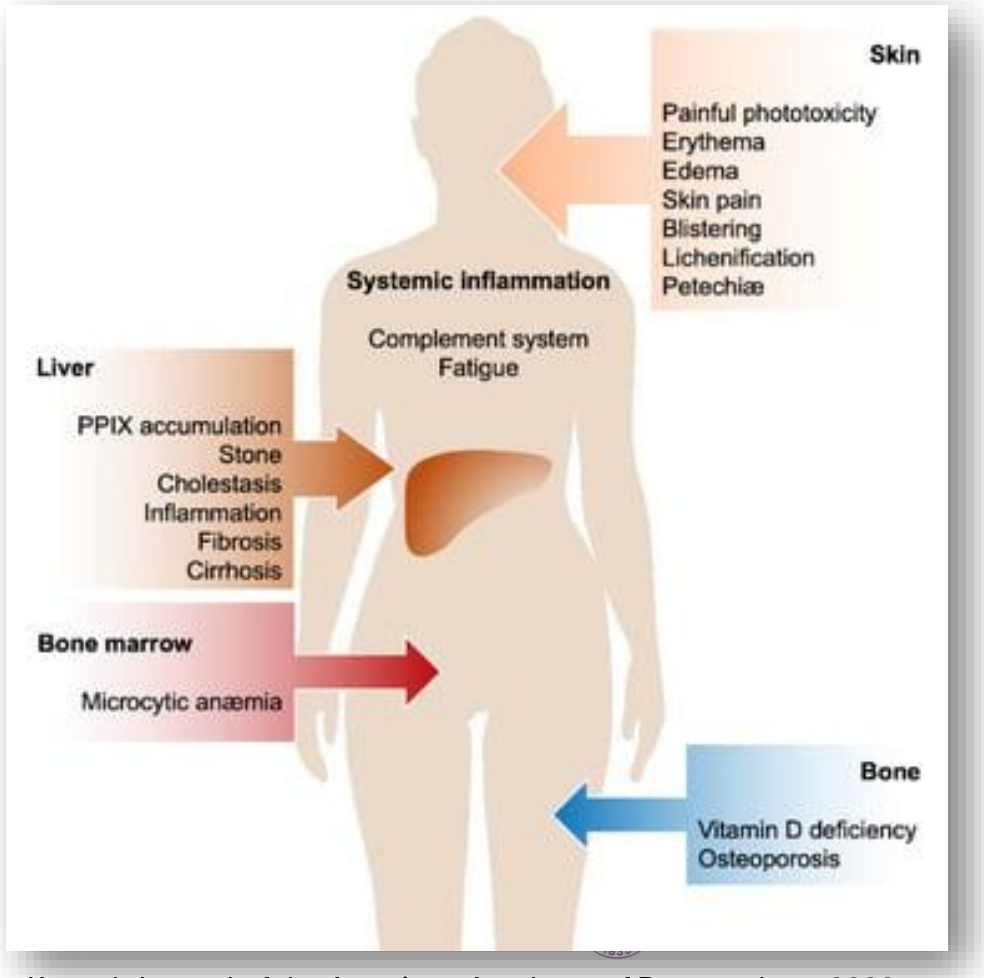
Dickey, Amy K. et al. Journal of the American Academy of Dermatology, 2023

Protoporfiria eritropoiética (EPP)
Protoporfiria ligada ao cromossoma X (XLEPP)

Primeiros sintomas na infância

(Mas pode surgir na idade adulta)

- Fototoxicidade aguda e dolorosa em áreas expostas ao sol
- Vesículas ou lesões bolhosas são incomuns

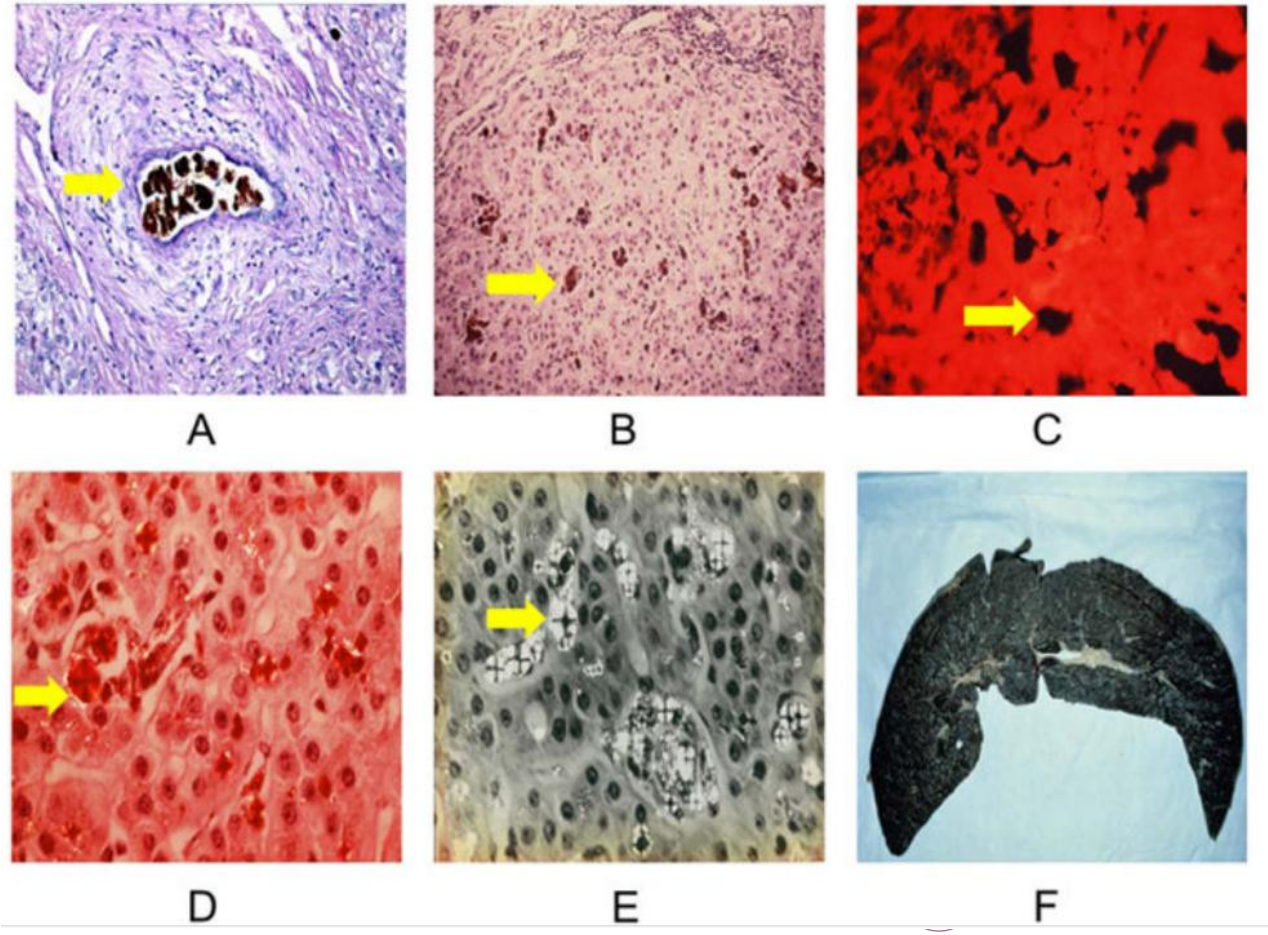


Dickey, Amy K. et al. Journal of the American Academy of Dermatology, 2023

Protoporfiria eritropoiética (EPP)
Protoporfiria ligada ao cromossoma X (XLEPP)

Formas de apresentação

1. Colelitíase (22-25,7%)
2. Doença hepática parenquimatosa ligeira
    - Elevação ligeira de AST/ALT em 6-27%
    - Biópsias hepáticas: deposição de protoporfirina sem evidência de fibrose
3. Doença hepatocellular progressiva
    - Fibrose/cirrose são frequentes
4. Falência hepática colestática aguda (1-5%)



JAMA Dermatology | Original Investigation

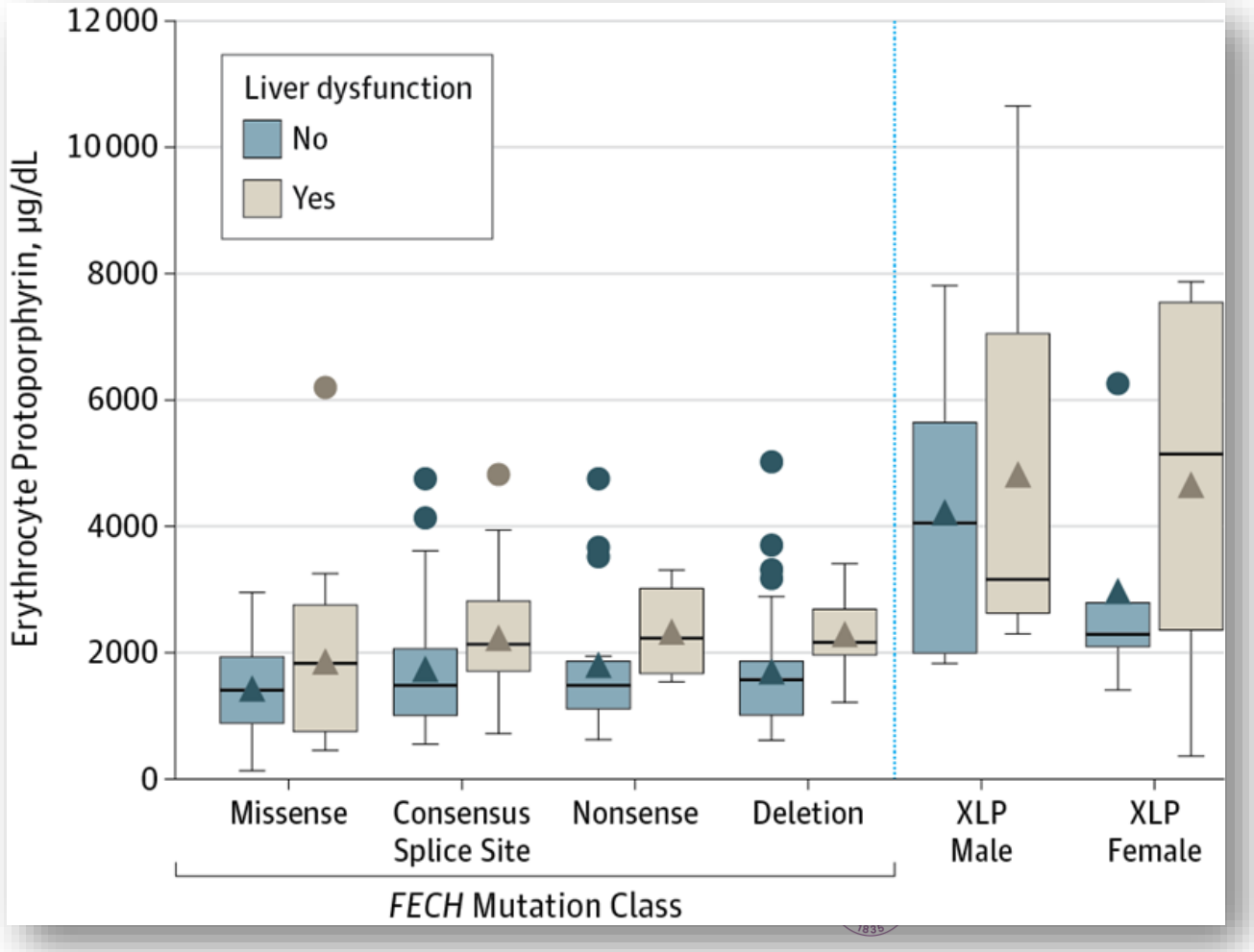
Clinical, Biochemical, and Genetic Characterization of North American Patients With Erythropoietic Protoporphyria and X-linked Protoporphyria

Estudo observacional prospetivo:
- 186 EPP
- 22 XLEPP

Níveis de ePPIX mais elevados associados a :
- Idade de início dos sintomas mais precoce
- Menor tolerância ao sol
- Maior risco de disfunção hepática
- Variantes FECH com perdas de função grave

ePPIX 2016 µg/dL na disfunção hepática vs 1510 µg/dL (P = .003)

Variabilidade clínica acentuada nos XLEPP do sexo feminino por inativação aleatória do X



Manisha Balwani, at al. *JAMA Dermatol.* 2017

Porfiria Eritropoiética congénita

BELIEVE IN VAMPIRES.

Rhode Islanders Who Are Sure That They Do Exist.

Porfiria Eritropoiética congénita

Howard M, et al. Dermatol Online J. 2017
Wen-Hao Lee, et al, Dermatologica Sinica; 2012

Porfiria Eritropoiética congénita - Fisiopatologia

Doença autossómica recessiva rara causada pela deficiência da enzima uroporfirinogénio III sintase (UROS).

- **Mecanismo**: Deficiência na UROS leva à acumulação não fisiológica de porfirinas de Tipo I (uroporfirina I e coproporfirina I) em vez do isómero III necessário para o heme.

- **Marcadores Diagnósticos**:
  - Urina: Coloração avermelhada/alaranjada (porfirinúria) com elevação de uroporfirina I e coproporfirina I.
  - Sangue: Fluorescência eritrocitária e aumento do zinco-protoporfirina (ZPP).
  - Genética: Mutação mais comum é a p.C73R (aprox. 1/3 dos casos), associada a fenótipos graves.

Porfiria Eritropoiética congénita – Sinais & Sintomas

A gravidade é extremamente variável, dependendo da atividade enzimática residual (1% a 35%).

- **Cutâneas (Fototoxicidade):**

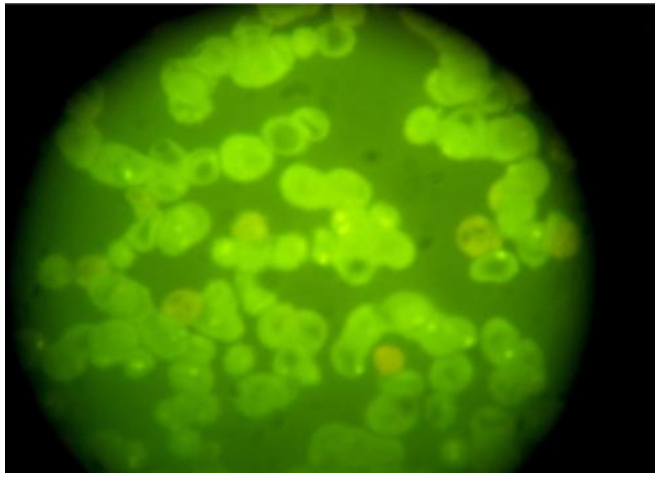
Fragilidade cutânea extrema
Bolhas e erosões em áreas expostas que evoluem para cicatrizes graves
Fotomutilação (perda de cartilagem e falanges)
Alopécia cicatricial
Hipertricose.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

Porfiria Eritropoiética congénita – Sinais & Sintomas

- **Hematológicas:** Anemia hemolítica (variando de leve a dependente de transfusão), esplenomegalia secundária e trombocitopenia.

- **Sistémicas:**
  - **Eritrodontia:** Coloração acastanhada dos dentes que fluorescem sob luz UV.
  - **Ósseas:** Osteopenia, osteoporose precoce e fraturas vertebrais.
  - **Oculares:** Esclerite necrotizante, ectrópio e risco de cegueira.



Hemácias fluorescentes por acumulação de porfirinas no interior dos eritrócitos

Eritrodontia sob luz UV (lâmpada de Wood)

Escleromalácia perfurante devido à fototoxicidade induzida por porfirinas.

Gestão Clínica e Perspetivas Terapêuticas

Atualmente, o único tratamento curativo é o transplante, mas novas abordagens estão em estudo.

Cuidados de Suporte: Fotoproteção rigorosa (roupas UV, filtros físicos como óxido de zinco), suporte transfusional para suprimir a eritropoiese e quelação de ferro.

Transplante (BMT/HSCT): Indicado para casos graves e dependentes de transfusão; idealmente realizado em idade jovem.

Terapias Emergentes:

- Chaperones Farmacológicas: O uso do ciclopirox (antifúngico reposicionado) para estabilizar a enzima UROS mutante está em ensaios clínicos.
- Inibidores do Proteassoma: Investigados para evitar a degradação prematura da enzima.

Considerações finais

- As porfirias são caracterizada por sinais e sintomas inespecíficos e apresentações clinicas variadas
- São doenças crónicas progressiva com complicações potencialmente fatais
- Acumulação de intermediários tóxicos da via de biossíntese do heme é uma fator de risco relevante para complicações

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

OBRIGADO

Sónia Moreira

soniamoreira@ulscoimbra.min-saúde.pt

ULS COIMBRA

Serviço de Medicina Interna – Centro de Referência de Doenças hereditárias do metabolismo

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

XXV JORNADAS CIENTÍFICAS DE ANÁLISES CLÍNICAS E GENÉTICA HUMANA