

# BMJ Best Practice

## Porfíria cutânea tardia

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Prevenção primária	7
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	16
<b>Tratamento</b>	<b>18</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	20
Opções de tratamento	22
<b>Acompanhamento</b>	<b>28</b>
Recomendações	28
Complicações	28
Prognóstico	28
<b>Recursos online</b>	<b>30</b>
<b>Referências</b>	<b>31</b>
<b>Imagens</b>	<b>33</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>34</b>

## Resumo

- ♦ Apresenta lesões cutâneas bolhosas e com crostas no dorso das mãos e outras áreas do corpo expostas ao sol. Outras características comuns incluem fragilidade da pele, com trauma menor causando formação de bolhas, hipertricose, hiperpigmentação da pele e urina escura ou avermelhada.
- ♦ Os fatores que contribuem para a suscetibilidade incluem consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, hepatite C, vírus da imunodeficiência humana (HIV), sobrecarga de ferro, mutações do gene da hemocromatose hereditária, uso de estrogênio e mutações da uroporfirinogênio descarboxilase (UROD).
- ♦ Resulta de uma deficiência adquirida e significativa de UROD no fígado.
- ♦ O diagnóstico é estabelecido pelo achado de aumentos substanciais nas porfirinas urinárias ou plasmáticas.
- ♦ O tratamento inclui flebotomia repetida ou hidroxicloroquina ou cloroquina de dose baixa. A remissão geralmente ocorre em até 6 meses.
- ♦ A mais comum das porfirias.

## Definição

A porfiria cutânea tardia é uma afecção cutânea bolhosa causada por uma deficiência significativa da uroporfirinogênio descarboxilase hepática, a quinta enzima na via biossintética do heme. Os substratos para a enzima deficiente, que são porfirinogênios (porfirinas reduzidas), acumulam-se, são oxidados em porfirinas, transportados à pele e causam fotossensibilidade.[1] A porfiria cutânea tardia está normalmente associada a danos nas células hepáticas.

## Epidemiologia

A porfiria cutânea tardia é a mais comum das porfirias. Ela é mais comum em homens de meia-idade e está associada ao uso do estrogênio nas mulheres. A incidência da porfiria cutânea tardia não foi determinada exatamente e difere por área geográfica, provavelmente refletindo as variações geográficas na prevalência dos fatores de suscetibilidade. Estima-se que a prevalência nos EUA seja de 1 em 25,000 e a prevalência anual no Reino Unido foi estimada em 2 a 5 por milhão.[1]

Um surto maciço de porfiria cutânea tardia na década de 1950 na Turquia resultou da ingestão de sementes de trigo tratadas com o fungicida hexaclorobenzeno. Alguns surtos bem menores foram relacionados à exposição ocupacional ou ambiental a outros hidrocarbonetos aromáticos policíclicos halogenados.

A porfiria cutânea tardia é rara na infância. A porfiria cutânea tardia homozigota familiar (tipo 2), conhecida como porfiria hepatoeritropoética, é rara, geralmente se apresenta na primeira infância e é clinicamente semelhante à porfiria eritropoética congênita.[1]

## Etiologia

A porfiria cutânea tardia resulta da inibição da uroporfirinogênio descarboxilase (UROD) no fígado. O inibidor, um uroporfometeno, é uma forma parcialmente oxidada do uroporfirinogênio intermediário da via do heme.[3] Uma ou mais formas do citocromo P450 podem gerar esse inibidor na presença de ferro e estresse oxidativo.[4]

Fatores ambientais e agentes infecciosos específicos podem elevar a suscetibilidade, aumentando o estresse oxidativo nos hepatócitos. A sobrecarga de ferro moderada é característica, e fatores que causam retenção de ferro, como mutações do gene da hemocromatose, mielofibrose e doença renal em estágio terminal, também aumentam a suscetibilidade.

Aproximadamente 20% dos pacientes são heterozigotos para as mutações da UROD e têm atividade seminormal da UROD em todos os tecidos desde o nascimento. Esses indivíduos são classificados como tendo porfiria cutânea tardia do tipo 2 (familiar). Pessoas sem mutações de UROD são classificadas como sendo do tipo 1 (espórádico) ou tipo 3 (instâncias raras em que mais de um familiar é afetado, mas não há mutação da UROD).

Em todos os três tipos, as porfirinas não se acumulam até que a atividade da UROD hepática seja reduzida para <20% do normal. Portanto, os mesmos fatores de suscetibilidade adicionais são comuns na porfiria cutânea tardia dos tipos 1, 2 e 3. As características clínicas também são idênticas, com a exceção de que uma história familiar de porfiria cutânea tardia ocasionalmente está presente apenas na porfiria cutânea tardia do tipo 2 e, por definição, sempre na do tipo 3. Todos os três tipos respondem ao tratamento por flebotomia repetida e 4-aminoquinolinas de dose baixa.[1]

## Fisiopatologia

O padrão do excesso de porfirinas na porfiria cutânea tardia é complexo, em consequência da deficiência da descarboxilação sequencial catalisada em 4 etapas pela uroporfirinogênio descarboxilase. O substrato (uroporfirinogênio, um porfirinogênio octacarboxilado), os intermediários (porfirinogênio hepta-, hexa- e pentacarboxilados) e o produto (coproporfirinogênio, um porfirinogênio tetracarboxilado) das reações de enzima são porfirinas reduzidas, incolores e não fluorescentes.

Na porfiria cutânea tardia, eles se acumulam principalmente como as porfirinas oxidadas correspondentes, que são avermelhadas, fluorescentes e fotossensibilizantes. Nova complexidade é adicionada pelo metabolismo de uma parte do porfirinogênio pentacarboxilado acumulada para o isocoproporfirinogênio pela próxima enzima na via, a coproporfirinogênio oxidase, seguida por oxidação e modificação de bactérias do intestino para uma série de isocoproporfirinas. As porfirinas que se acumulam no fígado são transportadas para a pele, onde são excitadas pela luz, produzem espécies reativas de oxigênio e causam fotossensibilidade. A atividade das porfirinas é maximizada por comprimentos de onda da luz de aproximadamente 400 nm. A excreção urinária das porfirinas em excesso produz urina avermelhada ou escura.

## Classificação

### Classificação da porfiria cutânea tardia[1]

Uma classificação comumente aceita, baseada na presença ou ausência de mutações de uroporfirinogênio descarboxilase (UROD) e história familiar da doença, é descrita da seguinte forma:

Porfiria cutânea tardia do tipo 1 (esporádica)

- Nenhuma mutação de UROD; sem história familiar de porfiria cutânea tardia. Deficiência da enzima restrita aos hepatócitos. Múltiplos fatores de suscetibilidade contribuem para reduzir a UROD hepática para <20% do normal. A porfiria cutânea tardia do tipo 1 é responsável por cerca de 80% dos diagnósticos da doença.

Porfiria cutânea tardia do tipo 2 (familiar)

- Heterozigota para a mutação da UROD que reduz a atividade enzimática em todos os tecidos em cerca de 50% a partir do nascimento. A penetrância é baixa. Portanto, muitas vezes se apresenta esporadicamente e somente quando outros fatores de suscetibilidade reduzem a atividade da enzima hepática para <20% do normal. A porfiria cutânea tardia do tipo 2 pode apresentar-se mais precocemente do que a do tipo 1 e, ocasionalmente, envolver outros familiares, mas não é clinicamente distinguível do tipo 1. A forma familiar é responsável por cerca de 20% de todos os diagnósticos de porfiria cutânea tardia.

Porfiria cutânea tardia do tipo 3 (familiar)

- Não há mutação da UROD; rara. Mais de um familiar afetado, mas em outros aspectos não é clinicamente distinguível do tipo 1. Outros fatores hereditários podem estar envolvidos (por exemplo, mutações do gene da hemocromatose).

Porfiria cutânea tardia quimicamente induzida

- Rara; associada à exposição substancial aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos halogenados.

#### Porfíria hepatoeritropoética

- Forma homozigota da porfíria cutânea tardia do tipo 2, que geralmente se apresenta na primeira infância ou infância. Geralmente associada à atividade da UROD abaixo de 10% do normal em todos os tecidos.

## Prevenção primária

Aconselhe os pacientes suscetíveis a evitar os fatores que, sabidamente, aumentam o risco de porfíria cutânea tardia (por exemplo, ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, tabagismo e uso de estrogênio).

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma cabeleireira branca de 43 anos de idade, com história prévia de hepatite na infância, transfusões de sangue, abuso prévio de drogas intravenosas (IV) e uso recente de estrogênio, desenvolve bolhas no dorso das mãos. Ela fuma cigarros e parou de consumir bebidas alcoólicas dois anos atrás.

### Outras apresentações

Bolhas devido à porfiria cutânea tardia estão quase sempre no dorso das mãos e também são encontradas nos antebraços, na face, nas orelhas, no pescoço, nas pernas e nos pés. As bolhas podem se romper, formar crostas e curar lentamente, apresentando alguma cicatrização desfigurante residual. A hiperpigmentação e a hipopigmentação (alopecia cicatricial) da pele e a hipertricose facial são comuns. A fragilidade da pele pode causar bolhas e descamação após um trauma menor.

Raramente, a cicatrização desfigurante grave e o espessamento da pele se assemelham à esclerodermia. A porfiria cutânea tardia raramente se apresenta com hiperpigmentação da pele e hipertricose do rosto na ausência de bolhas.

Muito raramente, a porfiria cutânea tardia pode apresentar-se na infância, às vezes em decorrência de quimioterapia e na presença de uma mutação hereditária da uroporfirinogênio descarboxilase.[2]

A porfiria cutânea tardia é frequentemente mais grave nos pacientes com doença renal em estágio terminal do que em outras pessoas, porque os níveis circulantes de porfirinas provavelmente são muito mais altos que nos pacientes com porfiria cutânea tardia e função renal normal.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de porfiria cutânea tardia pode ser confirmado por: história, exame físico, elevação da urina ou das porfirinas plasmáticas (o que exclui a pseudoporfiria) e outros testes para diagnosticar especificamente a porfiria cutânea tardia e excluir outras porfirias.[1] [9] É importante confirmar a porfiria cutânea tardia bioquimicamente e descartar outras porfirias menos comuns, que também podem causar lesões cutâneas bolhosas.

### Anamnese e exame físico

As lesões bolhosas e crostosas no dorso das mãos e em outras áreas expostas ao sol são características e sugerem fortemente o diagnóstico. No entanto, elas não são específicas. Outras manifestações da pele como hiperpigmentação e hipertricose são comuns. A alopecia cicatricial pode ser observada nos pacientes mais gravemente afetados. A urina vermelha decorrente de grandes concentrações de porfirinas também pode ser frequentemente observada. A presença de um ou mais fatores de risco (isto é, ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, tabagismo, uso de estrogênio, hepatite C, HIV, mutações do gene da hemocromatose hereditária [HFE] e outras causas de sobrecarga de ferro e deficiência parcial hereditária da uroporfirinogênio descarboxilase [UROD] decorrente de mutações do gene para essa enzima) é sugestiva, mas não deve ser usada para ajudar a planejar o tratamento, e



não para estabelecer o diagnóstico de porfíria cutânea tardia. Foi observado que alguns pacientes são deficientes em vitamina C e outros antioxidantes.[6] [7]

## Exames bioquímicos

Se houver suspeita de porfíria cutânea tardia após a avaliação da história e do exame físico, use exames bioquímicos para confirmar o diagnóstico.[9]

Níveis de porfirina urinária ou plasmática

- Meça os níveis de porfirinas urinárias ou plasmáticas sempre que houver suspeita de porfíria cutânea tardia e outras porfirias bolhosas. Resultados normais descartam todas essas doenças. Geralmente, níveis elevados se devem à porfíria cutânea tardia; no entanto, outras porfirias bolhosas, que são tratadas de maneira diferente, devem também ser consideradas. Os níveis de porfirinas plasmáticas podem ser preferenciais para rastreamento, porque as porfirinas urinárias são mais sujeitas a elevações inespecíficas em outras afecções.
- As porfirinas urinárias totais devem ficar entre 6000 e 60.000 nanomoles/L (5000 e 50.000 microgramas/L) (intervalo de ref. <3600 nanomoles/L [<3000 microgramas/L]), e as porfirinas plasmáticas totais devem ficar no intervalo de 6.015 e 36.09 nanomoles/L (5 e 30 microgramas/dL) (intervalo de ref. <0.9) nos pacientes com porfíria cutânea tardia. O total das porfirinas plasmáticas pode ser muito mais alto nos pacientes com porfíria cutânea tardia e insuficiência renal em estágio terminal.
- Se o total de porfirinas estiver elevado, as porfirinas urinárias e/ou plasmáticas serão fracionadas pela cromatografia líquida de alta eficiência, o que mostra uma predominância característica da uroporfirina e da porfirina heptacarboxilada.
- A varredura da fluorescência do plasma para detectar um pico em aproximadamente 619 nm diferencia a porfíria cutânea tardia da porfíria variegada, mas não de outras porfirias cutâneas bolhosas.
- O total de porfirinas dos eritrócitos é normal ou modestamente elevado na porfíria cutânea tardia. No entanto, eles são nitidamente elevados em outros casos menos comuns de porfirias bolhosas, como a porfíria eritropoética congênita, a porfíria hepatoeritropoética e as formas homozigóticas de porfíria aguda intermitente, coproporfíria hereditária (inclusive uma forma variante denominada harderoporfiria) e a porfíria variegada; todas elas podem apresentar-se como lesões cutâneas que mimetizam a porfíria cutânea tardia em crianças ou adultos. Uma elevação substancial pode indicar um distúrbio medular concomitante (por exemplo, mielofibrose).

Ferritina sérica e biópsia hepática

- Após o estabelecimento do diagnóstico de porfíria cutânea tardia, avalie o grau de sobrecarga de ferro pela ferritina sérica e pela biópsia hepática quando clinicamente indicado, como em outras afecções associadas à sobrecarga de ferro (por exemplo, hemocromatose).
- A ferritina sérica pode elevar-se, em parte, por causa de inflamação hepática (resposta da fase aguda), mas ainda é um alvo útil para a flebotomia terapêutica.
- Considere a biópsia hepática em pacientes com sobrecarga de ferro (por exemplo, ferritina sérica >2250 picomoles/L [>1000 nanogramas/mL]).
- As anormalidades hepáticas podem incluir leve elevação das transaminases hepáticas, e a histopatologia hepática pode abranger inclusões que contenham porfirinas dentro dos hepatócitos, siderose e anormalidades histológicas inespecíficas.

Biópsia de pele

- A biópsia de pele mostrará características de formação de bolhas subepidérmicas, mas este achado não é específico da porfiria cutânea tardia. Portanto, o diagnóstico é baseado em elevações características da porfirina.<sup>[10]</sup>

estudos de ácido desoxirribonucleico (DNA)

- Após a confirmação bioquímica, é importante realizar estudos de DNA para identificar os pacientes que sejam heterozigotos para uma mutação da UROD, que é um fator de suscetibilidade hereditário.

TFHs

- Além das características cutâneas clínicas da porfiria cutânea tardia, também existem anormalidades hepáticas que podem ser evidenciadas pelos testes da função hepática anormais. A alanina aminotransferase sérica, a aspartato aminotransferase, a fosfatase alcalina, a gama-glutamiltransferase e a bilirrubina total, direta e indireta, devem ser medidas.

## Exames confirmatórios

Um aumento substancial no total de porfirinas, com predominância de uroporfirina e porfirina heptacarboxilada na urina ou no plasma, é característico da porfiria cutânea tardia. O aumento da isocoproporfirina fecal também é característico, mas tecnicamente mais difícil de realizar e, geralmente, não necessário para confirmação.

Outras formas de confirmação incluem a exclusão de outras porfirias cutâneas bolhosas que, ao contrário da porfiria cutânea tardia, aumentam substancialmente as porfirinas dos eritrócitos.

## Exclusão ou detecção de outros fatores de risco comórbidos

O manejo da porfiria cutânea tardia inclui a identificação e o manejo dos fatores de suscetibilidade, sendo que muitos deles têm implicações no manejo da doença. A calendarização do tratamento para HIV ou para hepatite C exige consideração quando a porfiria cutânea tardia também está sendo manejada. Portanto, é necessário confirmar o diagnóstico dessas doenças se elas forem suspeitas e ainda não foram confirmadas.

Teste as mutações do gene da hemocromatose hereditária, pois elas são comuns na porfiria cutânea tardia e sua presença por explicar, parcialmente, o acúmulo de ferro em excesso.

A doença renal em estágio terminal é uma contraindicação ao tratamento com baixa dose de hidroxicloroquina ou cloroquina.

## Monitoramento durante flebotomias repetidas

Monitore o hematócrito ou a hemoglobina durante as flebotomias repetidas.<sup>[11]</sup> A anemia é uma contraindicação à flebotomia. Portanto, deve ser corrigida antes de se considerar ou retomar a flebotomia repetida, se possível. A ferritina sérica é monitorada até atingir um valor-alvo de 15 a 20 nanogramas/mL.

## Fatores de risco

### Fortes

**sexo masculino, meia idade, branco**

- Mais comum nesses grupos de pacientes.

**uso de bebidas alcoólicas**

- Há muito tempo reconhecidas como um fator contribuinte importante, as bebidas alcoólicas podem agir diminuindo a hepcidina, aumentando o ferro hepático, induzindo as enzimas do citocromo P450 (CYP) e aumentando o estresse oxidativo nos hepatócitos.[5] Até 90% dos pacientes com porfiria cutânea tardia consomem bebidas alcoólicas.

**tabagismo**

- Pode induzir os CYPs hepáticos (especialmente o CYP1A2) que podem estar envolvidos na geração de um inibidor da uroporfirinogênio descarboxilase.[5] Até 90% dos pacientes com porfiria cutânea tardia são fumantes.

**uso de estrogênio**

- O uso de estrogênio é associado a até 70% das mulheres diagnosticadas com porfiria cutânea tardia. O estrogênio pode aumentar o estresse oxidativo nos hepatócitos.

**hepatite C**

- Na porfiria cutânea tardia, a prevalência excede 70% em algumas áreas geográficas, incluindo os EUA e o sul da Europa.[5] A esteatose hepática, o baixo nível de hepcidina, a redistribuição do ferro intracelular e o dano oxidativo podem explicar a contribuição dessa infecção viral na porfiria cutânea tardia.[5]

**vírus da imunodeficiência humana (HIV)**

- Provavelmente um fator de risco independente para a porfiria cutânea tardia. Não está estabelecido como pode contribuir.

**mutação do gene da hemocromatose hereditária (HFE)**

- Predispõe à absorção elevada de ferro, prejudicando a produção de hepcidina pelo fígado.[5] Pacientes com porfiria cutânea tardia são homozigotos ou heterozigotos para as mutações do gene da HFE mais comumente que o esperado por acaso. Aproximadamente 10% a 20% dos pacientes com porfiria cutânea tardia de origem do norte da Europa podem ser homozigotos para a mutação do C282Y, que é comumente associada à hemocromatose hereditária, e um número correspondente são heterozigotos compostos para o C282Y/H63D. Os heterozigotos para C282Y e homozigotos para H63D têm um leve aumento na absorção do ferro que os torna relativamente mais suscetíveis ao desenvolvimento de porfiria cutânea tardia.

**mutações da UROD**

- A UROD seminormal em todos os tecidos desde o nascimento aumenta a suscetibilidade à inibição da UROD hepática. Os pacientes com doença do tipo 2 são identificados pelo achado da atividade reduzida de UROD dos eritrócitos, ou por estudos de ácido desoxirribonucleico (DNA), que são mais confiáveis.

## **exposição a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos halogenados**

- Essas substâncias químicas raramente são documentadas como causadoras de porfiria cutânea tardia em seres humanos, mas podem causar a inibição da UROD hepática por causa da geração de um inibidor da UROD e de anormalidades bioquímicas da porfiria cutânea tardia em cobaias.

## **Fracos**

### **níveis reduzidos de antioxidantes**

- Níveis baixos de vitamina C e carotenoides foram relatados em uma pequena série de casos.[6] [7]

### **doença renal em estágio terminal**

- A porfiria cutânea tardia em pacientes com doença renal em estágio terminal é comumente associada à sobrecarga de ferro e a outros fatores, como a hepatite C.

### **diabetes mellitus**

- O diabetes pode predispor à porfiria cutânea tardia por causa da gordura elevada e do estresse oxidativo nos hepatócitos.[8]

## **Anamnese e exame físico**

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **presença de fatores de risco (comum)**

- Os fatores de risco comuns incluem sexo masculino, mulheres que tomam estrogênio, meia idade, etnia branca, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, hepatite C, mutação do gene da hemocromatose hereditária (HFE), outras causas de sobrecarga de ferro, deficiência parcial hereditária da uroporfirinogênio descarboxilase (UROD) e vírus da imunodeficiência humana (HIV).

#### **lesões cutâneas bolhosas (comum)**

- São mais comuns no dorso das mãos e ocorrem também em outras áreas expostas ao sol como braços, rosto, orelhas e pés (por exemplo, em mulheres que usam sapatos abertos).

[Fig-1]

### **Outros fatores de diagnóstico**

#### **hiperpigmentação da pele (comum)**

- 50% a 80% dos pacientes com porfiria cutânea tardia sofrem de hiperpigmentação da pele. Esta é uma manifestação da fotossensibilidade da pele.

#### **hipertricrose (comum)**

- A hipertricrose é uma manifestação da fotossensibilidade da pele.

#### **alopecia cicatricial (comum)**

- Alopecia cicatricial é uma manifestação da fotossensibilidade da pele.

#### **urina vermelha (comum)**

- A urina vermelha é resultante de grandes concentrações de porfirinas.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>porfirinas plasmáticas totais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensíveis e específicas a porfirias que causam lesões cutâneas bolhosas. Quando altas, a análise pela HPLC é importante para documentar a porfíria cutânea tardia. A medição é importante para avaliar a gravidade e a resposta ao tratamento.</li> </ul>	<b>elevadas (0.6 a 7 nanomoles/L [5-30 microgramas/dL])</b>
<b>emissão de fluorescência plasmática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Permite excluir rapidamente a porfíria variegada (máximo ~626 nm).<sup>[12] [13] [14]</sup></li> <li>Um pico a ~619 nm não diferencia a porfíria cutânea tardia das porfirias cutâneas bolhosas, a não ser a porfíria variegada.</li> </ul>	<b>máximo próximo de 619 nanômetros</b>
<b>porfirinas urinárias totais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensível à porfíria cutânea tardia, mas não tem especificidade porque as porfirinas urinárias são elevadas em todos os tipos de porfíria, exceto um, e mais sujeito a elevações inespecíficas em outras afecções.</li> <li>Quando altas, a análise pela HPLC é importante para documentar a porfíria cutânea tardia.</li> </ul>	<b>elevadas (6000 e 60,000 nanomoles/L [5000 e 50,000 microgramas/dL])</b>
<b>total de porfirinas dos eritrócitos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Normal ou modestamente elevados na porfíria cutânea tardia, mas nitidamente elevados em porfirias menos comuns, como a porfíria eritropoética congênita, a porfíria hepatoeritropoética e as formas homozigóticas de porfíria aguda intermitente, coproporfíria hereditária (inclusive uma forma variante denominada harderoporfíria) e a porfíria variegada; todas elas podem apresentar-se como lesões cutâneas que mimetizam a porfíria cutânea tardia em crianças ou adultos.</li> <li>Uma elevação substancial pode indicar um distúrbio medular concomitante (por exemplo, mielofibrose).</li> </ul>	<b>normal ou modestamente elevado</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>fracionamento de porfirinas plasmáticas por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se o total de porfirinas for elevado, as porfirinas plasmáticas serão fracionadas pela HPLC, mostrando uma predominância característica de uroporfirina e porfíria heptacarboxilada.</li> <li>Sensível e específico (se as elevações forem substanciais - total &gt;0.6 nanomol/L [&gt;5 microgramas/dL]) e as porfirinas de eritrócitos não estão acentuadamente elevadas.</li> </ul>	<b>predominância de uroporfirina e porfíria heptacarboxilada</b>

Exame	Resultado
<b>fracionamento de porfirinas urinárias por HPLC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se o total de porfirinas for elevado, as porfirinas urinárias serão fracionadas pela HPLC, mostrando uma predominância característica de uroporfirina e porfirina heptacarboxilada</li> <li>Sensível e específico (se as elevações forem substanciais - total &gt;360 nanomoles/24 horas [300 microgramas/24 horas]) e as porfirinas de eritrócitos não estão acentuadamente elevadas.</li> </ul>	<b>predominância de uroporfirina e porfirina heptacarboxilada</b>
<b>atividade eritrocitária da uroporfirinogênio descarboxilase (UROD)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensível para identificar pacientes com porfíria cutânea tardia do tipo 2 com uma mutação da UROD, que é um fator de suscetibilidade hereditário.</li> <li>Disponível em alguns laboratórios especializados.</li> </ul>	<b>baixa (~50% do normal)</b>
<b>porfirinas fecais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para ajudar a diferenciar a porfíria cutânea tardia da porfíria variegada (quando a análise espectral das porfirinas plasmáticas não está disponível) e da coproporfíria hereditária.</li> </ul>	<b>normais ou moderadamente elevadas, com isocoproporfirinas elevadas</b>
<b>estudos de ácido desoxirribonucleico (DNA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensível para identificar pacientes que são heterozigotos para uma mutação da UROD, que é um fator de suscetibilidade hereditário.</li> <li>Sensível para identificar pacientes com mutações do gene da hemocromatose hereditária (HFE), como encontrado na hemocromatose hereditária. Alguns pacientes com porfíria cutânea tardia são homozigotos ou heterozigotos para as mutações do gene da HFE.</li> </ul>	<b>mutação de UROD; mutações de HFE</b>
<b>TFHs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>As anormalidades da função hepática são comuns, mas geralmente leves.</li> <li>Os níveis séricos de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, gama-glutamiltransferase e bilirrubina total, direta e indireta podem estar elevados.</li> </ul>	<b>anormal</b>
<b>ferritina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A ferritina sérica é medida para avaliar a sobrecarga de ferro e pode estar elevada nos pacientes com sobrecarga de ferro e na doença hepática (resposta da fase aguda). Este é um alvo útil para a flebotomia terapêutica.</li> <li>Pacientes com mutações de HFE poderão ter sobrecarga de ferro.</li> </ul>	<b>elevada na hemocromatose</b>
<b>biópsia hepática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes com sobrecarga de ferro (por exemplo, ferritina sérica &gt;1000 nanogramas/mL), com enzimas hepáticas anormais ou hepatite C associada devem ser considerados para a biópsia hepática. A porfíria cutânea tardia não é uma indicação específica para a biópsia hepática, portanto as indicações habituais da biópsia hepática se aplicam.</li> </ul>	<b>inclusões contendo porfirinas dentro dos hepatócitos e anormalidades histológicas inespecíficas; teor de ferro elevado na sobrecarga de ferro</b>
<b>biópsia de pele</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não diagnóstica para porfíria cutânea tardia.</li> </ul>	<b>características de formação de bolhas subepidérmicas</b>

Exame	Resultado
<b>ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) sérico para HIV</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O manejo da porfíria cutânea tardia inclui identificação e manejo dos fatores de risco de suscetibilidade, um deles sendo a infecção por HIV.</li> <li>Testes confirmatórios adicionais do HIV (antígeno p24 sérico, Western-blot sérico ou reação em cadeia da polimerase do DNA do HIV) devem ser realizados.</li> </ul>	<b>positiva em pacientes com infecção por HIV</b>
<b>anticorpos séricos de superfície da hepatite C</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O manejo da porfíria cutânea tardia inclui identificação e manejo dos fatores de risco de suscetibilidade, um deles sendo a infecção por hepatite C.</li> <li>A confirmação da infecção ativa da hepatite C deve ser realizada usando a reação em cadeia da polimerase, a análise de DNA em cadeia ramificada ou a amplificação mediada por transcrição.</li> </ul>	<b>positivo em pacientes com infecção por hepatite C</b>
<b>creatinina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O manejo da porfíria cutânea tardia inclui identificação e manejo dos fatores de risco de suscetibilidade, um deles sendo a doença renal em estágio terminal.</li> </ul>	<b>elevada em pacientes com doença renal em estágio terminal</b>
<b>ureia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O manejo da porfíria cutânea tardia inclui identificação e manejo dos fatores de risco de suscetibilidade, um deles sendo a doença renal em estágio terminal.</li> </ul>	<b>elevada em pacientes com doença renal em estágio terminal</b>
<b>hematócritos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorada durante as flebotomias repetidas.</li> <li>A anemia em um paciente com porfíria cutânea tardia sugere uma condição concomitante que causa anemia (por exemplo, mielofibrose).</li> </ul>	<b>normal; baixa se o paciente estiver anêmico</b>
<b>hemoglobina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorada durante as flebotomias repetidas.</li> <li>A anemia em um paciente com porfíria cutânea tardia sugere uma condição concomitante que causa anemia (por exemplo, mielofibrose).</li> </ul>	<b>normal; baixa se o paciente estiver anêmico</b>



## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Porfíria variegada (PV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As lesões cutâneas bolhosas são comuns e idênticas às da porfíria cutânea tardia. Dor abdominal e outras manifestações neuropáticas são sintomas adicionais da PV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diferenciada mais rapidamente pelo espectro de emissão de fluorescência plasmática (máximo ~626 nm).<sup>[12] [13] [14]</sup> As porfirinas urinárias na PV são predominantemente a coproporfirina III e as porfirinas fecais coproporfirina III e protoporfirina. Os precursores da porfíria urinária podem estar elevados.</li> </ul>
<b>Coproporfíria hereditária (CPH)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lesões cutâneas bolhosas idênticas à porfíria cutânea tardia, mas menos comuns que na PV. Dor abdominal e outras manifestações neuropáticas são sintomas adicionais da CPH.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As porfirinas urinárias e fecais na CPH são predominantemente a coproporfirina III. Os precursores da porfíria urinária podem estar elevados.</li> </ul>
<b>Porfíria eritropoética congênita (PEC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lesões cutâneas bolhosas mais graves nos casos de PEC moderada a grave. Os casos leves de PEC podem ser semelhantes aos de porfíria cutânea tardia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elevação significativa nas porfirinas de eritrócitos. As porfirinas urinárias são predominantemente a uroporfirina I e a coproporfirina I e as porfirinas fecais coproporfirina I.</li> </ul>
<b>Pseudoporfíria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lesões cutâneas bolhosas em áreas expostas ao sol, idênticas às da porfíria cutânea tardia. Um medicamento fotossensibilizante pode ser identificado em alguns casos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Níveis de porfíria plasmática normais.</li> </ul>
<b>Porfíria hepatoeritropoética</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geralmente começa na primeira infância e se assemelha à porfíria eritropoética congênita.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elevações acentuadas das porfirinas de eritrócitos, bem como das uroporfirinas urinárias e plasmáticas e da porfíria heptacarboxilada. Atividade eritrocitária da uroporfirinogênio descarboxilase (UROD) &lt;10% do normal. Mutações da UROD do homozigoto ou heterozigoto composto.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Formas homozigóticas das porfirias agudas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Geralmente, começa na primeira infância e se assemelha à porfíria eritropoética congênita, às vezes com desenvolvimento neurológico debilitado.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diferenciada por padrões específicos de porfirinas e precursores da porfirina e confirmada por análise da mutação.</li></ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

Inicie o tratamento depois de estabelecer o diagnóstico da porfiria cutânea tardia e descartar outros tipos de porfiria. A meta do tratamento é reduzir os níveis de porfirina para o normal e atingir a remissão dos sinais e sintomas cutâneos. A escolha do tratamento dependerá das contraindicações e comorbidades. As opções incluem flebotomia e hidroxicloroquina ou cloroquina de dose baixa. O manejo de todos os pacientes deve basear-se na identificação dos fatores de risco de suscetibilidade à porfiria cutânea tardia (isto é, ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, tabagismo, uso de estrogênio, hepatite C, HIV, mutações do gene da hemocromatose hereditária e outras causas de sobrecarga de ferro e deficiência parcial hereditária da uroporfirinogênio descarboxilase [UROD] decorrente de mutações do gene para essa enzima). Quando possível, esses fatores de suscetibilidade devem ser removidos. Interromper o consumo de bebidas alcoólicas, o tabagismo e o estrogênio pode acelerar a remissão, mas isso, geralmente, não é suficiente por si só. A terapia com estrogênio pode ser retomada, caso seja clinicamente indicada depois que a porfiria cutânea tardia estiver em remissão.

### Pacientes sem contraindicações à flebotomia

#### Flebotomia repetida

- A porfiria cutânea tardia decorre da redução da atividade (<20% do normal) da UROD no fígado. Isso ocorre quando o uroporfirinogênio é parcialmente oxidado para formar o uroporfometeno, que é um inibidor competitivo da UROD hepática. Por sua vez, isso resulta em um acúmulo de uroporfirina e outras porfirinas altamente carboxiladas, os substratos oxidados de UROD, no fígado. Estas circulam no plasma e são excretadas por via renal.<sup>[3]</sup> Como a porfiria cutânea tardia é uma doença relacionada ao ferro, a redução dos depósitos de ferro pela flebotomia repetida é eficaz, sendo o tratamento padrão na maioria dos centros.
- A flebotomia também é preferida por alguns pacientes, porque não envolve os potenciais efeitos adversos da administração de medicamentos. No entanto, a flebotomia é cara, inconveniente e às vezes mal tolerada. Ela é contraindicada em pacientes com anemia devido ao quadro clínico concomitante, pessoas com doença cardiopulmonar que podem ser comprometidas por uma queda modesta na hemoglobina e pessoas com acesso venoso insatisfatório ou pacientes com pré-síncope frequente após flebotomias.
- O grau de sobrecarga de ferro é avaliado pela ferritina sérica e a biópsia hepática é frequentemente realizada quando clinicamente indicada como parte da avaliação da sobrecarga de ferro e/ou doença hepática crônica. A ferritina sérica pode estar elevada nos pacientes com doença hepática (resposta da fase aguda), porém a ferritina ainda é um alvo útil para a flebotomia terapêutica.
- A flebotomia de aproximadamente 450 mL a cada 2 semanas é em geral realizada até se atingir a meta desejada de ferritina sérica de 34-45 picomoles/L (15-20 nanogramas/mL); depois, a flebotomia é interrompida. As porfirinas plasmáticas (e urinárias) caem com menos rapidez. Portanto, o tratamento é em geral concluído antes de que as porfirinas se tornem normais e as lesões cutâneas estejam completamente resolvidas.
- Monitore a ferritina, o total de porfirinas plasmáticas e os hematócritos ou hemoglobinas enquanto o paciente estiver fazendo a flebotomia repetida.<sup>[11]</sup> Se os hematócritos ou a hemoglobina estiverem muito baixos e a meta da ferritina não for atingida, interrompa as flebotomias por cerca de 2 semanas para permitir o aumento dos hematócritos ou da hemoglobina à medida que a eritropoese continua.

Nos pacientes com insuficiência renal crônica/insuficiência renal em estágio terminal fazendo hemodiálise, a redução do ferro é realizada pela administração de eritropoetina (para corrigir a deficiência da mesma e restaurar a produção de eritrócitos pela medula óssea). Isso dá suporte às flebotomias de volume pequeno (aproximadamente 100 mL), administradas se possível em cada sessão de hemodiálise. Este tratamento se baseia na concentração da ferritina sérica.

Os cuidados de suporte incluem a remoção de fatores de risco de suscetibilidade.

## Pacientes nos quais a flebotomia é contraindicada ou mal tolerada

Hidroxicloroquina ou cloroquina de baixa dose

- Esses medicamentos são recomendados para pacientes nos quais a flebotomia é contraindicada, difícil ou mal tolerada.[\[15\]](#) [\[16\]](#) [\[17\]](#) [\[18\]](#) [\[19\]](#) A hidroxicloroquina tem um perfil de segurança melhor que a cloroquina.
- Com esse tratamento, as porfirinas são mobilizadas para saírem do fígado por um mecanismo mal compreendido, sendo excretadas na urina.
- As doses habituais desses medicamentos não são usadas, porque eles podem causar danos hepáticos transitórios, porém às vezes graves, e o agravamento da fotossensibilidade nos pacientes com porfiria cutânea tardia.
- Esse tratamento é contraindicado em pacientes com elevações significativas da ferritina sérica (>1100 picomoles/L [500 nanogramas/mL]), doença hepática avançada, uso excessivo continuado de bebidas alcoólicas, doença renal em estágio terminal, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) ou intolerância a esses medicamentos. A avaliação oftalmológica é recomendada antes e em intervalos de 12 meses durante o tratamento.
- O esquema de baixa dose é continuado até que as porfirinas plasmáticas fiquem normais por cerca de 3 meses; depois desse período, ele pode ser descontinuado.
- A hidroxicloroquina de baixa dose geralmente é tão eficaz quanto a flebotomia para tratamento da porfiria cutânea tardia, mas estudos mais longos são necessários para comparar taxas de recidiva.[\[15\]](#) [\[20\]](#)

Os cuidados de suporte incluem a remoção de fatores de risco de suscetibilidade.

## Pacientes com hepatite C comórbida

Historicamente, o tratamento da hepatite C era adiado até que a porfiria cutânea tardia estivesse em remissão, após o tratamento. Isto se devia, em parte, ao fato de a porfiria cutânea tardia ser geralmente tratada com mais eficácia do que a hepatite C naquela época; a porfiria cutânea tardia também apresenta mais sintomas que a hepatite C e é imediatamente mais problemática.

No entanto, os antivirais de ação direta são mais eficazes do que antes, e relatos sugerem que eles podem ser tratamentos eficazes para a hepatite C e a porfiria cutânea tardia associada.[\[21\]](#) Há estudos atualmente em curso com o objetivo de comparar os tempos até a remissão e a durabilidade deste tratamento com a flebotomia ou a hidroxicloroquina de baixa dose.[\[22\]](#)

Informações completas sobre o tratamento da hepatite são detalhadas no tópico sobre hepatite C.

## Pacientes com HIV comórbido

A infecção por HIV envolve potencialmente o risco de vida, principalmente se o tratamento for interrompido. Portanto, é importante continuar o tratamento para HIV concomitantemente ao tratamento da porfíria cutânea tardia. No entanto, se o paciente foi recém-diagnosticado com porfíria cutânea tardia e também HIV, a orientação deve ser solicitada a especialistas em doenças infecciosas sobre a decisão e a calendarização para iniciar a terapia antirretroviral.

Os detalhes do tratamento podem ser encontrados no tópico sobre infecção por HIV.

## Pacientes que sofreram recidiva após remissão

O manejo inclui identificação e, quando possível, remoção dos fatores de risco de suscetibilidade da porfíria cutânea tardia (ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, tabagismo e uso de estrogênio). De acordo com sensibilidades prévias do paciente ao tratamento, as recidivas da porfíria cutânea tardia devem ser tratadas com flebotomias ou baixa dose de hidroxiclороquina.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )		
sem contraindicações à flebotomia		
	1a	flebotomia repetida até atingir um nível-alvo de ferritina sérica
	mais	remoção dos fatores de suscetibilidade
■ insuficiência renal crônica/insuficiência renal em estágio terminal, em hemodiálise	mais	eritropoetina e flebotomia de baixo volume
■ com hepatite C	mais	terapia antiviral
■ com vírus da imunodeficiência humana (HIV)	mais	terapia antirretroviral
flebotomia contraindicada ou mal tolerada		
	1a	hidroxiclороquina ou cloroquina de baixa dose
	mais	remoção dos fatores de suscetibilidade
■ com hepatite C	mais	terapia antiviral
■ com vírus da imunodeficiência humana (HIV)	mais	terapia antirretroviral

Em curso		( resumo )
recidiva após remissão		
	1a	tratamento repetido
	mais	remoção dos fatores de suscetibilidade

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### sem contraindicações à flebotomia

#### 1a flebotomia repetida até atingir um nível-alvo de ferritina sérica

##### Opções primárias

» **flebotomia:** aproximadamente 450 mL a cada 2 semanas até atingir a meta desejada de ferritina sérica de 33-45 picomoles/L (15-20 nanogramas/mL)

» A porfíria cutânea tardia decorre da redução da atividade (<20% do normal) da uroporfirinogênio descarboxilase (UROD) no fígado. Isso ocorre quando o uroporfirinogênio é parcialmente oxidado para formar o uroporfometeno, que é um inibidor competitivo da UROD hepática. Por sua vez, isso resulta em um acúmulo de uroporfirina no fígado e outras porfirinas altamente carboxiladas, que são os substratos oxidados e intermediários de UROD. Essas porfirinas circulam no plasma e são excretadas por via renal.[3] Como a porfíria cutânea tardia é uma doença relacionada ao ferro, a redução dos depósitos de ferro pela flebotomia repetida é eficaz, sendo o tratamento padrão na maioria dos centros.

» A flebotomia também é preferida por alguns pacientes, porque não envolve os potenciais efeitos adversos da administração de medicamentos.

» No entanto, é cara, inconveniente e às vezes mal tolerada. Ela é contraindicada em pacientes com anemia devido ao quadro clínico concomitante, pessoas com doença cardiopulmonar que podem ser comprometidas por uma queda modesta na hemoglobina e pessoas com acesso venoso insatisfatório ou pacientes com pré-síncope frequente após flebotomias.

» A flebotomia de aproximadamente 450 mL a cada 2 semanas é geralmente realizada até se atingir a meta desejada de ferritina sérica de 34-45 picomoles/L (15-20 nanogramas/mL); depois, a flebotomia é interrompida. Nos pacientes com insuficiência renal crônica/ insuficiência renal em estágio terminal

## Agudo

fazendo hemodiálise, se a flebotomia for administrada, ela deve ser de volume pequeno (aproximadamente 100 mL) e suportada pela administração de eritropoetina.

» As porfirinas plasmáticas (e urinárias) caem com menos rapidez do que a ferritina. Portanto, o tratamento é geralmente concluído antes de que as porfirinas se tornem normais e as lesões cutâneas estejam completamente resolvidas.

» Monitore a ferritina, o total de porfirinas plasmáticas e os hematócritos ou hemoglobinas enquanto o paciente estiver fazendo a flebotomia repetida.[11] Se os hematócritos ou a hemoglobina estiverem muito baixos, espere cerca de 2 semanas para permitir o aumento dos hematócritos ou da hemoglobina antes de continuar a flebotomia.

### mais remoção dos fatores de suscetibilidade

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O manejo inclui identificação e, quando possível, remoção dos fatores de suscetibilidade da porfiria cutânea tardia (ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, tabagismo e uso de estrogênio).

» Aconselhe os pacientes a evitar a luz solar até que o total de porfirinas plasmáticas se torne normal. O betacaroteno e os bloqueadores solares não são efetivos.

» Interromper o consumo de bebidas alcoólicas, o tabagismo e o estrogênio pode acelerar a remissão, mas isso, geralmente, não é suficiente por si só.

» A terapia com estrogênio pode ser retomada, caso seja clinicamente indicada depois que a porfiria cutânea tardia estiver em remissão.

### ■ insuficiência renal crônica/insuficiência renal em estágio terminal, em hemodiálise

### mais eritropoetina e flebotomia de baixo volume

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **alfaepoetina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

#### OU

» **alfadarbepoetina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

## Agudo

### com hepatite C

mais

» Nos pacientes com porfiria cutânea tardia com insuficiência renal crônica/insuficiência renal em estágio terminal fazendo hemodiálise ou diálise peritoneal, a redução do ferro é realizada pela administração de eritropoetina (para corrigir a deficiência da mesma e restaurar a produção de eritrócitos pela medula óssea) para dar suporte às flebotomias de baixo volume (aproximadamente 100 mL) em cada sessão de hemodiálise.

» A hidroxicloroquina e a cloroquina são contraindicadas nesse grupo de pacientes por sua ineficiência. Se o paciente tiver alguma contraindicação à flebotomia, a eritropoetina é fornecida e a decisão de realizar a flebotomia adicional de volume baixo será baseada na opinião do especialista, e levará em conta os níveis atuais de hemoglobina e de hematócrito do paciente.

### terapia antiviral

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Historicamente, o tratamento da hepatite C era adiado até que a porfiria cutânea tardia estivesse em remissão, após o tratamento. Isto se devia, em parte, ao fato de a porfiria cutânea tardia ser geralmente tratada com mais eficácia do que a hepatite C naquela época; a porfiria cutânea tardia também apresenta mais sintomas que a hepatite C e é imediatamente mais problemática.

» Os antivirais de ação direta revolucionaram o tratamento da hepatite C, e relatos sugerem que eles podem ser tratamentos eficazes para a hepatite C e a porfiria cutânea tardia associada.[21] Como esse tratamento é atualmente rápido e altamente eficaz, há estudos em curso com o objetivo de comparar os tempos até a remissão e a durabilidade da terapia com antivirais de ação direta com a flebotomia ou a hidroxicloroquina de baixa dose.[22]

» Informações completas sobre o tratamento da hepatite são detalhadas no tópico sobre hepatite C.

### com vírus da imunodeficiência humana (HIV)

mais

### terapia antirretroviral

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A infecção por HIV envolve potencialmente o risco de vida, principalmente se o tratamento for interrompido. Portanto, é importante continuar



## Agudo

o tratamento para HIV concomitantemente ao tratamento da porfíria cutânea tardia. No entanto, se o paciente foi recém-diagnosticado com porfíria cutânea tardia e também HIV, a orientação deve ser solicitada a especialistas em doenças infecciosas sobre a decisão e a calendarização para iniciar a terapia antirretroviral.

» Os detalhes do tratamento podem ser encontrados no tópico sobre infecção por HIV.

## flebotomia contraindicada ou mal tolerada

### 1a hidroxicloroquina ou cloroquina de baixa dose

#### Opções primárias

» **fosfato de cloroquina**: 150 mg por via oral duas vezes por semana

#### OU

» **hidroxicloroquina**: 100 mg por via oral duas vezes por semana

» Baixas doses de hidroxicloroquina ou cloroquina são recomendadas para pacientes nos quais a flebotomia é contraindicada, difícil ou mal tolerada.<sup>[15] [16] [17] [18] [19]</sup>

» As doses habituais não são usadas, porque elas podem causar danos hepáticos transitórios, porém às vezes graves, e o agravamento da fotossensibilidade. A hidroxicloroquina tem um perfil de segurança melhor que a cloroquina.

» O tratamento é contraindicado em pacientes com doença renal em estágio terminal, elevações significativas da ferritina sérica (>1100 picomoles/L [500 nanogramas/mL]), doença hepática avançada, uso excessivo continuado de bebidas alcoólicas, doença renal em estágio terminal, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) ou intolerância a esses medicamentos.

» Os tratamentos devem ser administrados até que as porfirinas plasmáticas permaneçam normais por cerca de 3 meses, e então podem ser descontinuados.

» A avaliação oftalmológica é recomendada antes e em intervalos de 12 meses durante o tratamento.

## Agudo

» O esquema de baixa dose é continuado até que as porfirinas plasmáticas fiquem normais por cerca de 3 meses; depois desse período, ele pode ser descontinuado.

» A hidroxicloroquina de baixa dose geralmente é tão eficaz quanto a flebotomia para tratamento da porfiria cutânea tardia, mas estudos mais longos são necessários para comparar taxas de recidiva.[15] [20]

### mais remoção dos fatores de suscetibilidade

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O manejo inclui identificação e, quando possível, remoção dos fatores de suscetibilidade da porfiria cutânea tardia (ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, tabagismo e uso de estrogênio).

» Os pacientes são aconselhados a evitar a luz solar até que o total de porfirinas plasmáticas torne-se normal. O betacaroteno e os bloqueadores solares não são efetivos.

» Interromper o consumo de bebidas alcoólicas, o tabagismo e o estrogênio pode acelerar a remissão, mas geralmente não é suficiente.

» A terapia com estrogênio pode ser retomada, caso seja clinicamente indicada depois que a porfiria cutânea tardia estiver em remissão.

### ■ com hepatite C

### mais terapia antiviral

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A porfiria cutânea tardia é geralmente mais sintomática e problemática que a hepatite C e, até recentemente, era tratada mais efetivamente.

» Os antivirais de ação direta revolucionaram o tratamento da hepatite C. Como, atualmente, esse tratamento é rápido e extremamente eficaz, há estudos em andamento que visam determinar se o tratamento inicial da porfiria cutânea tardia associada à hepatite C com esses agentes leva à remissão com a mesma rapidez que a flebotomia ou a hidroxicloroquina em baixas doses.[22]

» Informações completas sobre o tratamento da hepatite são detalhadas no tópico sobre hepatite C.

## Agudo

■ com vírus da imunodeficiência humana (HIV)

mais

### terapia antirretroviral

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A infecção por HIV envolve potencialmente o risco de vida, principalmente se o tratamento for interrompido. Portanto, é importante continuar o tratamento para HIV concomitantemente ao tratamento da porfiria cutânea tardia. No entanto, se o paciente foi recém-diagnosticado com porfiria cutânea tardia e também HIV, a orientação deve ser solicitada a especialistas em doenças infecciosas sobre a decisão e a calendarização para iniciar a terapia antirretroviral.

» Os detalhes do tratamento podem ser encontrados no tópico sobre infecção por HIV.

## Em curso

### recidiva após remissão

1a

### tratamento repetido

» De acordo com sensibilidades do paciente ao tratamento, as recidivas da porfiria cutânea tardia devem ser tratadas com flebotomias ou baixa dose de hidroxiclороquina.

mais

### remoção dos fatores de suscetibilidade

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O manejo inclui identificação e, quando possível, remoção dos fatores de suscetibilidade da porfiria cutânea tardia (ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, tabagismo e uso de estrogênio).

» Os pacientes são aconselhados a evitar a luz solar até que o total de porfirinas plasmáticas torne-se normal. O betacaroteno e os bloqueadores solares não são efetivos.

» Interromper o consumo de bebidas alcoólicas, o tabagismo e o estrogênio pode acelerar a remissão, mas geralmente não é suficiente.

» A terapia com estrogênio pode ser retomada, caso seja clinicamente indicada depois que a porfiria cutânea tardia estiver em remissão.

## Recomendações

### Monitoramento

As porfirinas plasmáticas devem ser monitoradas em intervalos de aproximadamente 6 meses, para permitir a repetição precoce do tratamento de qualquer recidiva. O risco de carcinoma hepatocelular é elevado, e foi recomendado o monitoramento por imagens hepáticas e alfafetoproteína em intervalos de 6 a 12 meses.<sup>[8] [23] [24]</sup> Este maior risco está relacionado, em parte, a fatores de suscetibilidade associados, tais como hepatite C e grau de fibrose hepática.

Durante as flebotomias repetidas, o monitoramento inclui os níveis de ferritina sérica e de hemoglobina ou de hematócritos.

### Instruções ao paciente

O paciente deve ser aconselhado a descontinuar exposições que aumentem a suscetibilidade ao desenvolvimento de porfiria cutânea tardia (PCT), incluindo ingestão de bebidas alcoólicas, tabagismo e uso de estrogênio. [\[American Porphyria Foundation\]](#) [\[European Porphyria Network\]](#) A observância ao tratamento deve ser aconselhada. Embora a interrupção do uso de bebidas alcoólicas e do tabagismo deva continuar após a remissão, o estrogênio pode ser retomado se clinicamente indicado. Um adesivo de estrogênio de baixa dose é preferível, uma vez que envolve menos exposição hepática ao medicamento que na dosagem por via oral. O acompanhamento em intervalos de 6 meses, para verificar os níveis totais de porfirinas plasmáticas, é recomendável para detectar precocemente quaisquer recidivas.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
carcinoma hepatocelular	variável	baixa
O risco de carcinoma hepatocelular é elevado e influenciado por fatores de risco associados como hepatite C, consumo de bebidas alcoólicas e sobrecarga de ferro. <sup>[8] [23] [24]</sup>		

## Prognóstico

O prognóstico é geralmente excelente, com a remissão ocorrendo em até 6 meses de tratamento após a flebotomia repetida ou a hidroxicloroquina ou cloroquina de dose baixa. Às vezes, as recidivas ocorrem e podem ser tratadas da mesma maneira.



## Recursos online

1. [American Porphyria Foundation](#) (*external link*)
2. [European Porphyria Network](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Phillips JD, Bergonia HA, Reilly CA, et al. A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 Jan;104:5079-84. [Texto completo](#)
- Jalil S, Grady JJ, Lee C, et al. Associations among behavior-related susceptibility factors in porphyria cutanea tarda. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar;8(3):297-302;e1. [Texto completo](#)
- Rossmann-Ringdahl I, Olsson R. Porphyria cutanea tarda in a Swedish population: risk factors and complications. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(4):337-41. [Texto completo](#)
- Gisbert JP, Garcia-Buey L, Alonso A, et al. Hepatocellular carcinoma risk in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul;16(7):689-92.

## Referências

1. Phillips JD, Andersen KE. The porphyrias (Chapter 58). In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al, eds. *Williams Hematology*, 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill;2016: 889-914.
2. Thawani R, Moghe A, Idhate T, et al. Porphyria cutanea tarda in a child with acute lymphoblastic leukemia. *QJM*. 2016 Mar;109(3):191-2. [Texto completo](#)
3. Phillips JD, Bergonia HA, Reilly CA, et al. A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 Jan;104:5079-84. [Texto completo](#)
4. Nichols RC, Cooper S, Trask HW, et al. Uroporphyrin accumulation in hepatoma cells expressing human or mouse CYP1A2: relation to the role of CYP1A2 in human porphyria cutanea tarda. *Biochem Pharmacol*. 2003 Feb 15;65(4):545-50.
5. Jalil S, Grady JJ, Lee C, et al. Associations among behavior-related susceptibility factors in porphyria cutanea tarda. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar;8(3):297-302;e1. [Texto completo](#)
6. Sinclair PR, Gorman N, Shedlofsky SI, et al. Ascorbic acid deficiency in porphyria cutanea tarda. *J Lab Clin Med*. 1997 Aug;130(2):197-201.
7. Rocchi E, Stella AM, Cassanelli M, et al. Liposoluble vitamins and naturally occurring carotenoids in porphyria cutanea tarda. *Eur J Clin Invest*. 1995 Jul;25(7):510-4.
8. Rossmann-Ringdahl I, Olsson R. Porphyria cutanea tarda in a Swedish population: risk factors and complications. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(4):337-41. [Texto completo](#)
9. Woolf J, Marsden JT, Degg T, et al. Best practice guidelines on first-line laboratory testing for porphyria. *Ann Clin Biochem*. 2017 Mar;54(2):188-98.

10. Bajaj D, Pachyala A, Singal AK. Porphyria cutanea tarda is a biochemical and not histological diagnosis. *Gastroenterol Hepatol Open Access*. 2016 Oct;5(8):00175. [Texto completo](#)
11. Ratnaike S, Blake D, Campbell D, et al. Plasma ferritin levels as a guide to the treatment of porphyria cutanea tarda by venesection. *Australas J Dermatol*. 1988 Apr;29(1):3-8.
12. Poh-Fitzpatrick MB. A plasma porphyrin fluorescence marker for variegate porphyria. *Arch Dermatol*. 1980 May;116(5):543-7.
13. Long C, Smyth SJ, Woolf J, et al. Detection of latent variegate porphyria by fluorescence emission spectroscopy of plasma. *Br J Dermatol*. 1993 Jul;129(1):9-13.
14. Hift RJ, Davidson BP, Van der Hooft C, et al. Plasma fluorescence scanning and fecal porphyrin analysis for the diagnosis of variegate porphyria: precise determination of sensitivity and specificity with detection of protoporphyrinogen oxidase mutations as a reference standard. *Clin Chem*. 2004 May;50(5):915-23. [Texto completo](#)
15. Singal AK, Kormos-Hallberg C, Lee C, et al. Low-dose hydroxychloroquine is as effective as phlebotomy in treatment of patients with porphyria cutanea tarda. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Dec;10(12):1402-9. [Texto completo](#)
16. Ashton RE, Hawk JL, Magnus IA. Low-dose oral chloroquine in the treatment of porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol*. 1984 Nov;111(5):609-13.
17. Valls V, Ena J, Enriquez-De-Salamanca R. Low-dose oral chloroquine in patients with porphyria cutanea tarda and low-moderate iron overload. *J Dermatol Sci*. 1994 Jun;7(3):169-75.
18. Freeseemann A, Frank M, Sieg I, et al. Treatment of porphyria cutanea tarda by the effect of chloroquine on the liver. *Skin Pharmacol*. 1995;8(3):156-61.
19. Malkinson FD, Levitt L. Hydroxychloroquine treatment of porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol*. 1980 Oct;116(10):1147-50.
20. Sood G, Anderson KE. Porphyrias. In: Crowther MA, Ginsberg J, Schunemann H, et al, eds. *Evidence-based hematology*. Hoboken, NJ: Wiley; 2008:229-37.
21. Combalia A, To-Figueras J, Laguno M, et al. Direct-acting antivirals for hepatitis C virus induce a rapid clinical and biochemical remission of porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol*. 2017 Nov;177(5):e183-4.
22. Singal AK, Venkata KVR, Jampana S, et al. Hepatitis C treatment in patients with porphyria cutanea tarda. *Am J Med Sci*. 2017 Jun;353(6):523-8.
23. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Alonso A, et al. Hepatocellular carcinoma risk in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul;16(7):689-92.
24. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):358-80. [Texto completo](#)



## Imagens



IMAGES

*Figura 1: Lesões cutâneas bolhosas e crostosas no dorso da mão em paciente com porfíria cutânea tardia*

*Do acervo pessoal de Gagan Sood, MD*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Gagan Sood, MD**

Associate Professor

Department of Medicine and Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: GS is an author of a number of references cited in this topic.

---

**Karl E. Anderson, MD**

Professor

Departments of Preventive Medicine and Community Health and Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX

DIVULGAÇÕES: KEA has received grants from the National Institutes of Health, the US Food and Drug Administration, and Alnylam Pharmaceuticals; he is an author of a number of references cited in this topic.

### // Colegas revisores:

---

**Robert S. Dawe, MBChB, MRCP(UK), MD(Glasgow)**

Consultant Dermatologist

Honorary Clinical Senior Lecturer, Department of Dermatology, Ninewells Hospital & Medical School, Dundee, UK

DIVULGAÇÕES: RSD declares that he has no competing interests.

---

**Jeffrey P. Callen, MD**

Professor of Medicine (Dermatology)

University of Louisville, Louisville, KY

DIVULGAÇÕES: JPC declares that he has no competing interests.

---

**Montgomery Bissell, MD**

Professor and Chief

Gastroenterology, University of California, San Francisco, CA

DIVULGAÇÕES: MB declares that he has no competing interests.