

PORFIRINAS e PORFÍRIAS

João Alcindo Martins e Silva

2º Assistente, Laboratório de Química Fisiológica
Faculdade de Medicina da Universidade de Lourenço Marques
Moçambique

Colectânea de três artigos sobre “Metabolismo das Porfirinas” publicados na Revista das Ciências Médicas da Universidade de Lourenço Marques

I – Estrutura, biossíntese e regulação

In: vol. 5: 109-141, 1970

II – Alguns aspectos normais e patológicos no organismo humano

In: vol. 5 (série B): 143-159, 1970.

III – Porfirias

In: vol. 7 (série B): 103-134, 1971.

Nota do Autor:

Foram mantidos, na íntegra, a organização do texto, conteúdo, e léxico técnico seguidos na época.

1970-1971

I – ESTRUTURA, BIOSÍNTESE E REGULAÇÃO

INTRODUÇÃO

A cor dos organismos vivos suscitou desde sempre, o interesse dos biólogos.

Sabemos que a coloração própria da hemoglobina e da clorofila é atribuível ao núcleo tetrapirrólico que as constitui (1). Mas, longe de serem exclusivas destes pigmentos, os principais da matéria viva, as porfirinas encontram-se largamente distribuídas pelos reinos animal e vegetal, onde são formadas a partir de substâncias relativamente simples.

Os trabalhos fundamentais realizados na primeira metade deste século, por alguns autores (R. Willstätter e H. Fischer, em particular) (3-5), fundaram as bases da química orgânica das porfirinas que permitiram, após 1945, o esclarecimento da sua biosíntese (7).

As porfirinas encontram-se na Natureza, sobretudo, na forma combinada; ocorrem em pequenas quantidades sob a forma livre (2).

A ferroprotoporfirina IX constitui o grupo prostético de vários enzimas importantes (catalase, peroxidase e citocromo b) e das cromoproteínas animais (hemoglobina, mioglobina). A clorocruorina, citocromo-c e a citocromo-oxidase contêm hemes diferentes dos precedentes, nas respectivas estruturas (2).

Os anéis macrocíclicos das clorofilas a e b derivam do mesmo núcleo básico, a porfina, e afiguram ter uma síntese idêntica à das porfirinas animais (1,2).

Assim, o transporte e armazenagem de oxigénio, a fotossíntese, a oxidação intracelular, o transporte de electrões e outras funções relacionadas, dependem destes pigmentos celulares.

Agruparemos neste trabalho os principais dados, conhecidos no momento, sobre a estrutura, biosíntese e mecanismos reguladores das porfirinas, cujas perturbações, genéticas ou adquiridas, se revestem de várias facetas clínicas.

1 – QUÍMICA DAS PORFIRINAS

Realizados numa época em que não existiam espectrofotómetros nem técnicas cromatográficas, os trabalhos legados por Willstätter e Hans Fischer (3-5) são credores da nossa inteira admiração.

A síntese laboratorial de várias porfirinas existentes na Natureza e o conhecimento preciso das respectivas estruturas formaram, com efeito, o suporte das ulteriores contribuições de Lemberg (8), Mac Donald (9-12), Falk (6,13), Granick (14), Phillips (15) e Burnham (16) entre outros, que deram à química orgânica das porfirinas a solidez que hoje a caracteriza.

1.1 – ESTRUTURA

Podemos considerar a porfina (Fig. 1.1) como o núcleo-mãe de todas as porfirinas (17-19); estas não são mais que tetrapirróis cíclicos conjugados com metais (16).

Compõem-se de 4 anéis heterocíclicos (A,B,C,D) ligados entre si por grupos de meteno (-CH=), arbitrariamente denominados α , β , γ , δ , (2).

A disposição alternada das ligações simples e duplas atribui ao todo a estabilidade própria das estruturas de ressonância (1,2,6). Apesar desta molécula (com diâmetro aproximado a 8,5 Å e espessura de 4,7 Å) se dispor no mesmo nível, tem a flexibilidade suficiente para que os pirróis, que a compõem, sofram desvios relativos entre si (20-22).

Fleischer demonstrou que, relativamente ao plano formado pelas 4 pontes meténicas, 2 anéis pirrólicos inclinam-se para cima, enquanto que os restantes o estão para baixo; ao passo que os átomos de azoto ficam fora do plano, com desvios não significativos, os carbonos β estão 0,25 Å acima ou abaixo do dito plano (24).

O átomo de metal, nalguns derivados das metaloporfirinas, sai do plano do anel da porfina (22).

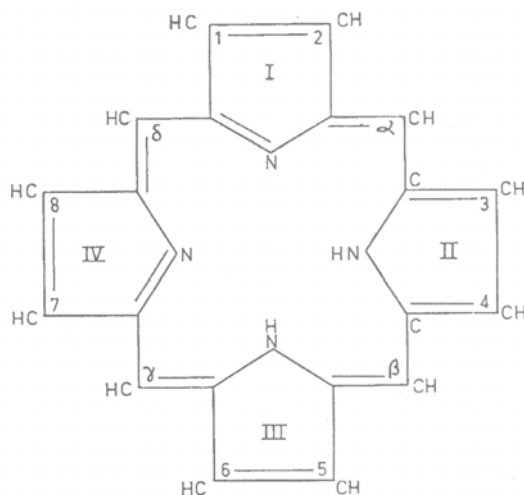


Fig. 1 – Porfina (adaptado de Bénard e Gajdos, 26).

Na Natureza existem três grandes classes de compostos tetrapirrólicos: hemes, clorofilas e cobalaminas (16). Os tetrapirróis derivam da porfina através de três possibilidades: substituição de alguns ou de todos os átomos de hidrogénio situados nas posições beta (numerados de 1 a 8) dos anéis pirrólicos, por cadeias laterais de vários tipos; formação de complexos com átomos metálicos diversos, no centro do anel macrocíclico (modificáveis por alteração da valência, pela constituição de compostos e pela combinação com proteínas específicas); substituição das pontes meténicas de carbono (1,6,16).

O hidrogénio, ao actuar nestas pontes de meteno, destrói a ressonância do anel macrocíclico (16). Os porfirinogénios, resultantes desta redução com 6 átomos de H, deixam de apresentar os espectros de absorção próprios das porfirinas, perdem a estrutura plana e tornam-se instáveis ao contacto com o ar ou sob acção de soluções aquosas iodadas (1,25).

1.2 – ISOMERIA

A substituição, por grupos carboxílicos, dos hidrogénios das posições beta dos tetrapirróis, acompanha-se de efeitos, correlacionados entre si, nas propriedades espectrais, nas de oxidação dos derivados metálicos e na ionização dos azotos do anel (16).

Fischer (4), ao constatar que grupos semelhantes não substituem os átomos de hidrogénio no mesmo pirrol, assentou que, em presença de duas cadeias laterais diferentes, qualquer porfina possuía 4 isómeros possíveis; sintetizou os 4 isómeros da etiporfirina, a partir da porfina, ao adicionar 4 grupos metil (CH₃) e 4 etilo (C₂H₅) às posições beta (Fig. 1.2). Em consequência, propôs que todas as porfirinas fossem referidas aquela, na designação do tipo isomérico.

Assim, quer as uroporfirinas (UP) com 4 cadeias laterais acéticas (-CH₂-COOH) e 4

propiónicas (-CH₂CH₂COOH), quer as coproporfinas (CP) com 4 funções metilo e 4 propiónicas, têm 4 isómeros possíveis (I,II,III,IV), dos quais, apenas os I e III, ocorrem naturalmente (2,6,26).

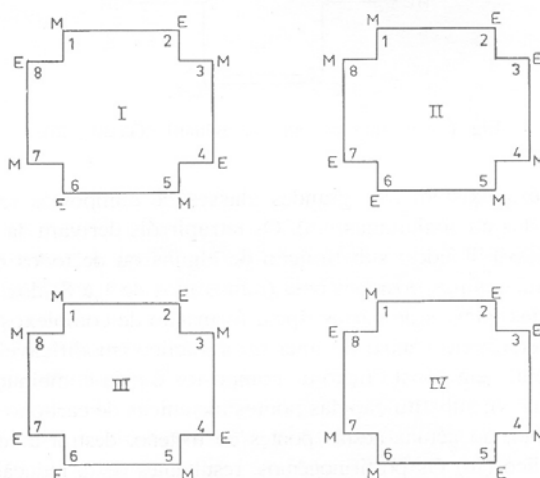


Fig. 1.2 – Esquema representativo dos 4 isómeros (I, II, III, IV) da etioporfirina (adaptado de Bénard e Gajdos, 26).
E=etil (C₂H₅); M=metil (CH₃).

Estas porfirinas tetracarboxílicas chegaram a ser sintetizadas por Fischer e por MacDonald, que também elaborou no laboratório todos os isómeros da uroporfirina (4,9-12).

Quando há três grupos substituintes diferentes são possíveis 15 isómeros. A protoporfirina (PP) pertence a esta série, com 4 cadeias laterais metilo, 2 vinilo (-CH=CH₂) e 2 propiónicas (Fig. 1.3); o isómero IX é o único com interesse biológico (1.3).

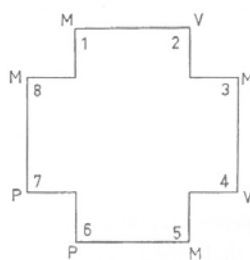


Fig. 1.3 – Esquema de protoporfirina IX, com os seus grupos metílicos (M), vinílicos (V) e propiónicos (P) (Adaptado de Bénard e Gajdos, 26).

Todas as porfirinas e metaloporfirinas de que se conhecem funções biológicas pertencem ao tipo isomérico III, em que se filia, igualmente, a protoporfirina IX (2,26). As porfirinas do tipo I, não obstante serem isoladas de matérias naturais, não possuem quaisquer actividades fisiológicas (1,26). Ocorrem em excesso em determinadas condições patológicas e formam-se *in vitro* (6-13). Não se conhecem, na Natureza, hemes ou complexos metálicos relacionados que sejam provenientes daquela forma isomérica (2).

As porfirinas naturais mais importantes, não complexadas com metais, são a proto-IX e os isómeros I e III das uro- e copro- (2,6,13); há quantidades mínimas no sangue (UP, CP e PP), urina (CP e UP) e fezes (UP, CP e PP), que se elevam em certas situações patológicas (26).

As PP e deuteroporfirina encontram-se habitualmente nas fezes de carnívoros, sobretudo após a ingestão de sangue ou hemorragias intestinais, devido à acção fermentadora das bactérias intestinais; de igual modo, a filocitrina surge nas matérias fecais dos herbívoros, após a degradação da clorofila (13).

Os hemes (complexos de ferro e porfirinas) não são detectáveis no estado livre, em tecidos normais. Constituem os grupos prostéticos de muitas hemoproteínas biologicamente activas (6,13).

1.3 – COMBINAÇÃO COM METAIS

As porfirinas têm a propriedade de se combinarem prontamente com metais, formando quelatos ou complexos muito estáveis, as metaloporfirinas (1,2,6). É sob esta forma que os pigmentos pirrólicos exercem as suas funções mais importantes nos organismos vivos (15).

Praticamente todos os metais têm possibilidade de se combinarem, *in vitro*, com os átomos de azoto centrais das porfirinas, num espaço com cerca de 3,7 Å de diâmetro (6,27,28).

Os iões metálicos divalentes substituem os 2 átomos de H dissociáveis do núcleo porfirínico, através de ligações iónicas e coordenadas, dentro do mesmo plano, com os 4 átomos de azoto (29). Nesta coordenação perdem-se 2 protões dos azotos pirrólicos, o que origina duas cargas negativas que vão distribuir-se por todo o restante anel interior (6).

Alguns complexos metálicos divalentes, p.e., Fe (II), Co (II), Mn (II), ao oxidarem-se em trivalentes, ocasionam a libertação dum excesso de carga positiva prontamente neutralizada por aniões (15).

Quando os metais são monovalentes, p. e., Na⁺, K⁺, L⁺, Ag⁺, diminui a estabilidade termodinâmica própria das metaloporfirinas (6,13,15); enquanto que um dos catiões fica levemente acima do plano do núcleo, o outro situa-se um pouco abaixo (6).

As metaloporfirinas biologicamente importantes utilizam o ferro (hemoproteínas), magnésio (clorofilas) e cobalto (Vit. B₁₂) (1,2,6,16).

Encontram-se na Natureza outros complexos de porfirinas e metais, p. e., de vanádio, cobre, zinco, manganésio (1,28).

Os complexos de ferro são conhecidos, colectivamente, por hemes. A mudança do estado de valência, do ferroso para o férrico e vice-versa, estabelece um sistema de transporte de electrões que põe em contacto as desidrogenases intracelulares com o oxigénio exterior (2).

A coordenação do heme com proteínas, como sucede nas mio- e hemoglobinas (funcionam como portadores ou depósitos de oxigénio) dispensa esta mudança de valência (2).

O heme parece ser formado, naturalmente, apenas com a PP e porfirinas dicarboxílicas relacionadas. Apesar disso, obteve-se a união do ferro à CP, *in vitro*, com ou sem preparações teciduais (30,31).

Detectam-se complexos de DP e CP com cobre, zinco e manganésio, nos tecidos e excreta (28).

Identificou-se nas penas de certas aves da África Central uma substância de cor vermelha, a turacina, composta por cobre e uroporfirina III (32,33).

A incorporação dum átomo de metal, no centro do núcleo porfirínico, altera as propriedades de ambos, o que é assinalável, em particular, no espectro de absorção, fluorescência e solubilidade das porfirinas e respectivos complexos metálicos (16,28).

1.4 – CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DAS PORFIRINAS E METALOPORFIRINAS

A actividade específica dos diversos pigmentos tetrapirrólicos pode considerar-se estreitamente relacionada com os respectivos comportamentos físico-químicos, que resumimos:

1.4.1 – ESTABILIDADE

Contrariando a estabilidade própria dos seus complexos metálicos, as porfirinas são instáveis em presença da luz e de peróxidos. As propriedades peroxidantes dos complexos ferrosos (hemes) induzem, com rapidez, a própria autodestruição (6,13).

1.4.2 – SOLUBILIDADE

Atendendo aos seus grupos laterais carboxílicos e azotos do anel macrocíclico, podemos considerar as porfirinas como substâncias anfotéricas, solúveis em meios alcalinos e ácidos, respectivamente (15,16).

A maioria das porfirinas tem o seu ponto isoeléctrico situado entre pH 3 e 4,5 (29). Em contrapartida, as metaloporfirinas, de metais fortemente ligados à porfirina (p. e., Cu, Fe, Ni, Co) por perderem as suas funções básicas azotadas, são insolúveis em soluções aquosas ácidas, apesar de manterem a solubilidade em meios alcalinos e solventes orgânicos (p. e., piridina, dioxano, álcool), como as porfirinas (6,13).

No entanto, quer o heme quer a hemina (protoporfirina conjugada com ferro di- e trivalente, na devida ordem), dissolvem-se em ácido sulfúrico concentrado a frio, que, não alterando o núcleo da porfirina, vai remover o metal (6,13); as soluções ácidas diluídas deslocam os metais unidos, por ligações fracas (p. e., Zn e Mg), às porfirinas (15,16).

A solubilidade dos tetrapirróis, em soluções aquosas diluídas ácidas ou alcalinas, depende do número de grupos carboxílicos, em relação com os quais aumenta, entre as porfirinas naturais mais comuns (28).

As misturas orgânicas acidificadas (p. e., acetona-HCl, éter-ácido acético, acetato de etilo-ácido acético) capturam com facilidade as porfirinas e os seus complexos metálicos (1,28). Já não sucede o mesmo com o éter que, para extrair as porfirinas existentes nas fases aquosas, exige agitação forte e prolongada, bem como o acerto do ponto isoeléctrico (13,26). É fácil a passagem das porfirinas dissolvidas no éter para solutos aquosos, alcalinos ou ácidos (6).

O número clorídrico ou «número de Willstätter» definido como a concentração de HCl necessária para extrair 2/3 das porfirinas existentes em igual volume da solução etérea que as contém, permite a separação dos vários tipos de porfirinas existentes em determinado meio (3,28). Em resumo, exploram-se na prática, em processos de purificação, as características de solubilidade própria para cada tipo de porfirina e metaloporfirina (28).

1.4.3 – ESPECTRO DE ABSORÇÃO

A simetria, plano e elevado grau de conjugação do núcleo tetrapirrólico, são responsáveis por características de absorção essenciais para a distinção e estimativa dos vários tipos de porfirina existentes em meios biológicos (35,36).

Sabemos que os pigmentos tetrapirrólicos, em meio neutro, possuem um espectro de 4 bandas na região visível (4500-7000 Å) e um máximo de absorção da ultravioleta (~ 400 Å), a banda de Soret (15).

Podemos caracterizar as porfirinas de acordo com a intensidade relativa das suas 4 principais bandas visíveis, situadas perto de 620, 580, 540 e 500 mμ e numeradas, respectivamente, de I a IV; entre a I e II ocorre a Ia, de baixa intensidade, em algumas porfirinas (13,26).

A intensidade da banda de Soret é cerca de vinte vezes superior à da banda visível mais forte de muitas porfirinas, o que permite a determinação em tintas de 1 cm de trajecto óptico nas regiões visível e ultravioleta, em concentrações de 10^{-5} e 10^{-6} , respectivamente (15). É própria dos tetrapirróis conjugados, desaparecendo com a rotura da conjugação, como nos pigmentos biliares (13).

Podem caracterizar-se as porfirinas de acordo com a intensidade relativa das suas 4 bandas visíveis principais; apesar das cadeias laterais ligadas aos pirróis não influenciarem o padrão ou intensidade relativa das bandas, afectam as suas posições e intensidade absoluta, sendo um bom guia de identificação daqueles pigmentos (1,15). Há 24 combinações possíveis, ainda que sejam observados 4 tipos apenas, na prática; o mais frequente, conhecido por «etio», caracteriza-se pela diminuição progressiva da intensidade das bandas, desde a I à IV; existe nas porfirinas naturais, proto-, copro-, uro- e deuterio-, entre outras (15).

As metaloporfirinas apresentam 2 máximos de absorção (α e β) na região visível do espectro e 1 na banda de Soret (γ). A intensidade relativa de α e β depende do metal em causa; o seu padrão assemelha-se ao das porfirinas dissolvidas em meio ácido (1,15).

O espectro de absorção na região infravermelha conduziu a resultados interessantes sobre a estrutura molecular das porfirinas, em particular na distinção dos isómeros do mesmo tipo (37,39).

1.4.4 – FLUORESCÊNCIA

As soluções de porfirinas e seus sais, quando irradiados com luz ultravioleta (~ 400 m μ), evidenciam lindas fluorescências, vermelha ou alaranjada, detectáveis pelo olho até concentrações de 10^{-8} M e, fotoelectricamente, abaixo de 10^{-10} M (15,16). Esta característica, já assinalada em 1867 por Tudichum, permite a extracção, purificação e quantificação das porfirinas existentes nos meios em estudo, quer estejam em solução, sob a forma de cristais, quer absorvidos a colunas de cromatografia ou papel de filtro, ou até no interior das células (26).

Em virtude de a fluorescência poder ser mascarada por alguns solventes orgânicos e vários compostos biológicos, há que manter as condições de observação quantitativa sob fiscalização (13).

A fluorescência é influenciada pela natureza do metal das metaloporfirinas (26); enquanto que os complexos metálicos de Cd, Pb, Zn, Mg fluorescem quando dissolvidos em alguns solventes, os de Co, Ni, Fe e Cu são desprovidos dessa característica (6,13).

Explica-se assim que a hemoglobina, a mioglobina e os seus derivados, não possuam a fluorescência que surge logo após a libertação do Fe do grupo prostético (26).

A intensidade da fluorescência para determinadas porfirinas depende de vários factores: natureza do solvente, temperatura, pH do meio, concentração dos electrólitos. Todas as porfirinas em solução aquosa apresentam menor intensidade de fluorescência a pH próximo do ponto isoeléctrico (1,6,13,15,26).

A excitação de fluorescência das porfirinas e seus sais corresponde, no respectivo comprimento de onda, à situação das bandas de absorção, nas regiões visível e ultravioleta, dos pigmentos tetrapirrólicos (15,26).

Enquanto que o anel porfirínico fechado apresenta um espectro de fluorescência de várias bandas, a cadeia aberta fluoresce ou dum modo difuso ou com uma única banda (26).

2 – ASPECTOS BIOQUÍMICOS

Sabe-se hoje que é utilizada a mesma via metabólica na síntese do heme e da clorofila (40,41)

mas ainda é discutível se o núcleo corrínico passa por idênticas fases de evolução (42,46). A partir de agora focaremos somente o heme, que é afinal, o tetrapirrol que nos interessa para a presente revisão.

2.1 – BIOSÍNTESE DO ÁCIDO δ -AMINOLEVULÍNICO

As primeiras indicações de que a protoporfirina era constituída a partir de pequenas moléculas, surgiram após os trabalhos de Shemin e col., em 1946. Estes Autores evidenciaram que a glicina fornecia não só os quatro átomos de azoto mas também os oito carbonos que constituem as pontes meténicas e as posições beta, sob as cadeias laterais vinílicas e propiónicas (47,51) (Fig. 2.1).

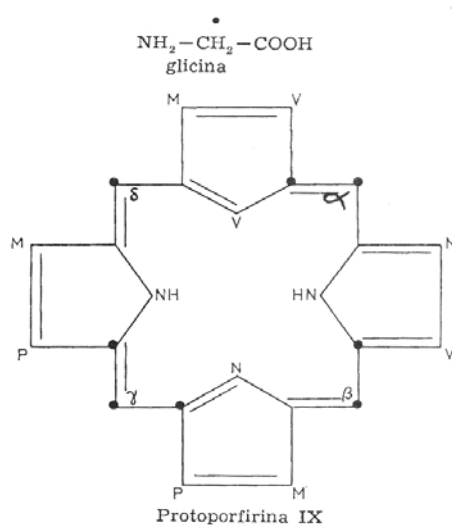


Fig. 2.1 – Esquema que evidencia quais são os átomos de carbono (assinalados com •) da protoporfirina IX derivados do carbono α da glicina, segundo Shemin (52).
M = grupo metil; V = grupo vinil; P = grupo propiónico.

Ao todo são utilizadas oito moléculas de glicina na síntese de uma de PP (47,52,53). As experiências efectuadas, com vários intermediários do ciclo do ácido tricarbóxico, mostraram que os restantes carbonos da molécula de protoporfirina eram fornecidos por moléculas de qualquer um destes compostos de quatro carbonos, de preferência o succinato, quer directamente quer a partir da sua evolução natural do ciclo de Krebs (52,54).

A condensação da glicina com o succinato «activo» (succinil CoA), para formar o ácido δ -aminolevulínico (ALA), tem sido evidenciada em variadíssimos sistemas celulares, contendo mitocôndrias, onde se encontra o enzima específico de reacção, a sintetase do ALA (50,55-66).

A participação do CoA (como succinil-CoA) e do fosfato de piridoxal no início daquela condensação explica as anemias hipocrômicas motivadas pela carência nutritiva em pantotenato e piridoxina (60,67,68), o que foi posteriormente confirmado pela redução da síntese do heme em animais carenciados (69,70), descrita em doentes com Porfíria Aguda Intermitente, cuja excreção urinária de ALA e porfobilinogénio (PBG) foi diminuída ou aumentada, respectivamente, com a subtracção ou adição de piridoxina na dieta (71) e demonstrada pelo aumento da síntese do ALA (58,59,62,68) e porfirinas (60,69), *in vitro*, após adição de fosfato de piridoxal.

É discutível a acção do ferro na síntese do ALA, pois tem sido apontado como um inibidor e

como um activador em experiências *in vitro* (1).

Parece haver um primeiro produto formado pela condensação da glicina com o succinil CoA, o ácido α -amino β -cetoalílico (52,57), rapidamente descarboxilado em ALA (59), ainda que seja incerta a sua posição como intermediário na biossíntese das porfirinas (72,73). Diversos enzimas mitocondriais parecem catalizar a condensação da glicina com substractos acil-CoA, na formação de aminoacetonas (52,72).

A sintetase do ALA, que se localiza nas mitocôndrias (1,35), é um enzima instável (68,74), adaptativo (75), cuja actividade regula quantitativamente a biossíntese das porfirinas em todos os sistemas estudados (1,76), excepto na *Neurospora* (77). Depois de o ALA ter sido identificado como intermediário na biossíntese porfirínica, o estudo das etapas seguintes ficou grandemente simplificado (50,52,57). Demonstrou-se, por outro lado, com isótopos radioactivos, a existência do carbono δ do ALA (correspondente ao carbono α da glicina) não só no PBG e porfirinas, mas também no grupo ureído das purinas, no carbono β da serina e no grupo metil da metionina, integrando este ciclo de Shemin com o de Krebs (52,57). A conversão do ALA em PBG e porfirinas, representaria assim, uma das suas várias vias de evolução metabólica (Fig. 2.2).

2.2 – BISSÍNTESE DO PORFOBILINOGÉNIO

O PBG é um monopirrol, precursor de todos os tetrapirróis (16). O estudo da sua estrutura química (78) (Fig. 2.3), obtida por condensação de duas moléculas de ALA (16,79), mostrou uma estrutura idêntica à do cromogéneo que se havia detectado nas urinas de doentes com Porfíria Aguda Intermitente (80).

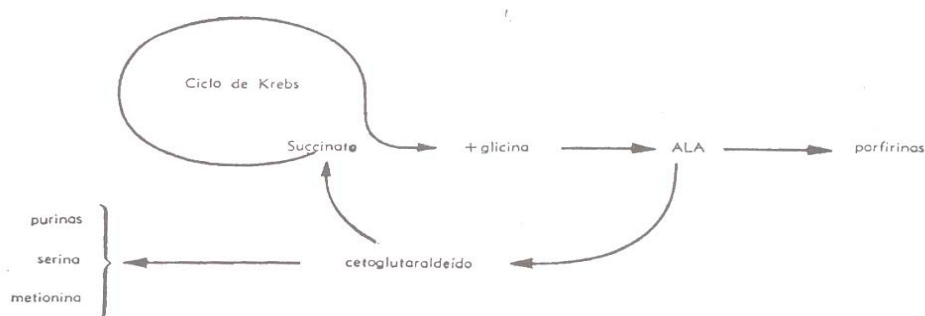


Fig. 2.2 – Vias de aproveitamento do ácido δ -aminolevulínico (ALA), para as porfirinas e para compostos com carbono (purinas, serina, metionina), devido à interrelação dos ciclos de Krebs e de Shemin (adaptado de D. Shemin-52).

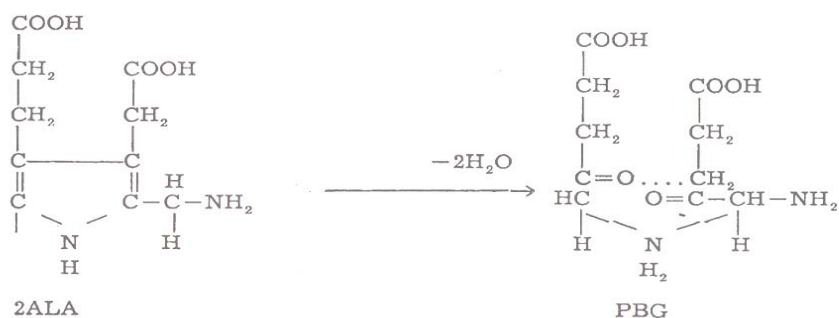


Fig. 2.3 – Formação do porfobilinogénio (PBG) a partir de duas moléculas de ALA, segundo Shemin e Russel (57).

O enzima catalizador desta reacção, a desidrase do ALA, existe disseminado na Natureza, em animais (55,81), plantas (82) e bactérias (74,81). Nos animais é particularmente activo no fígado, rins e medula óssea (1).

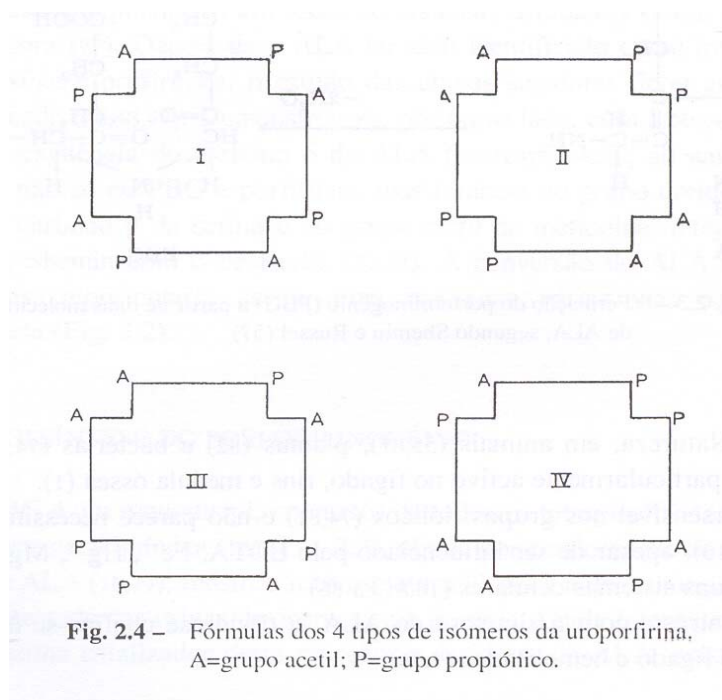
É hipersensível nos grupos tiólicos (74,81) e não parece necessitar de cofactores (16), apesar de ser influenciado pelo EDTA, Fe^{++} , Hg^{++} , Mg^{++} , Co^{++} , Ni^{++} , nalguns sistemas celulares (16,81,83-86).

Em contraste com a sintetase do ALA, a desidrase confina-se à fracção solúvel do fígado e hemolisados (1,76).

Observou-se recentemente, em estudos laboratoriais, que a desidrase do fígado de bovinos é dissociável em subunidades. Este facto, juntamente com os resultados de experiência, em que se inibiu a sua actividade com concentrações baixas de hemina, deixa em aberto a hipótese dum segundo local de regulação da síntese das porfirinas (16,74,85).

2.3 – BIODISSÍNTese DO UROPORFIRINOGÉNIO

A polimerização química do monopirrol assimétrico, PBG, num tetrapirrol cíclico, origina todos os isómeros possível da uroporfirino génio (UPG) e da uroporfirina, que diferem, entre si, na simetria das cadeias laterais de ácido acético e ácido propiónico anexas às posições beta (16,78,87) (Fig. 2.4).



Os isómeros I das porfirinas (UP e coproporfirinas) detectáveis na Natureza, são produtos não funcionantes e não metabolizáveis, preteridos a favor dos isómeros III, seleccionados através dum mecanismo biológico que aproveita as suas superiores características termodinâmicas (88-90). Demonstrou--se que os verdadeiros intermediários na sequência metabólica do PBG ao heme não são as porfirinas, mas sim uma série de porfirinogénios incolores de que as porfirinas são, simplesmente, subprodutos duma oxidação irreduzível (16,91). Desconhece-se, ainda, qual é o mecanismo exacto que escolhe os isómeros III para a formação dos porfirinogénios (92,93).

Sabe-se, no entanto, que a síntese dos uroporfirino génios, a partir do monopirrol precursor,

envolve um sistema de dois enzimas (90), a sintetase do uroporfirinogénio I e a co-sintetase do uroporfirinogénio III um estável e o segundo instável ao calor (90,92,94,95). Pensa-se que a sintetase do UPG I (também conhecida como desaminase do PBG) remove os grupos amino do PBG, condensando este em polipirróis (95,97), que actuam como uma autêntica placa giratória onde a acção isolada da sintetase do UPG produziria o UPG (94), enquanto que a acção conjunta da sintetase e da co-sintetase permitiria a isomerização daquelas cadeias abertas numa outra estrutura cíclica, o UPG III (95), o que acontece em 99,9% dos uroporfirinogénios formados fisiologicamente (76).

Por sua vez, a oxidação (enzimática?) do UPG em UP parece originar compostos intermediários com menos 2 e 4 átomos de hidrogénio (91,94,97).

É, no entanto, insignificante a quantidade de UP normalmente excretada na urina, quando a comparamos com a da síntese do heme, o que devemos atribuir à exclusão da luz e à presença de anti-oxidantes celulares, tais como cisteína e o glutatião reduzido, que conservam muitos dos tetrapirróis sob a forma reduzida (91,94,97).

2.4 – BIODÍNTÉSE DO COPROPORFIRINOGÉNIO

O UPG, por descarboxilação das cadeias laterais acéticas em grupos metílicos, é convertido em coproporfirinogénio (CPG), sob a acção específica da descarboxilase do UPG, enzima localizado na fase aquosa celular (76,91,96,98,99). Este enzima (ou enzimas?) é activo com todos os isómeros do UPG e inactivo nas suas formas oxidadas, as uroporfirinas (89,91,98,100).

Durante a descarboxilação formam-se porfirinogénios intermediários com 7, 6 e 5 grupos carboxilos, que não se acumulam (101,102).

2.5 – BIODÍNTÉSE DA PROTOPORFIRINA

A conversão do CPG III em protoporfirina IX (PP IX) é uma operação complexa que exige a descarboxilação e oxidação dos grupos propiónicos, das posições 2 e 4, em grupos vinílicos, e a remoção de 6 átomos de hidrogénio do protoporfirinogénio (PPG), para a produção de PP (16,93,103).

A formação de PP, a partir do ALA a PBG, em preparações de eritrocitos e hemolisados, requer a presença de mitocôndrias, sem as quais pouca ou nenhuma quantidade se obtém (76,103-105). Este facto chamou a atenção para o sistema enzimático, tendo-se confirmado, posteriormente, a sua localização nas mitocôndrias (103,104,106,107).

Não está bem estabelecido, contudo, quantos enzimas são responsáveis pela totalidade desta reacção (16,103,104,106-109), que necessita da presença exclusiva de oxigénio como aceitador dos iões hidrogénio, em todos os sistemas em que tem sido estudada, com a excepção dos microbianos, que funcionam em anerobiose (16,103,110).

Aparentemente, é responsável um único enzima pelo mal esclarecido mecanismo da descarboxilação oxidativa dos grupos propiónicos (103,104,106,109), no decorrer da qual pode aparecer um tetrapirrol tricarboxílico intermediário, com 1 grupo vinílico e 3 propiónicos, que cedo evolui para PPG (93).

O catalizador desta reacção, a oxidase ou descarboxilase oxidativa do CPG, é um enzima mitocondrial específico para o CPG III, sem qualquer actividade sobre o tipo I (103,106,108). A sua acção é mais elevada nos tecidos que renovam com maior velocidade o heme, tais como o fígado e a medula óssea (111). As dúvidas incidem sobre a oxidação sequente do PPG em PP.

Esta reacção pode ser espontânea, pode ser catalizada pelo mesmo enzima da descarboxilação oxidativa ou ser mediada por um segundo enzima (16,103)

A aceleração daquela conversão em presença de preparados mitocondriais sugere que, na célula, a reacção é regulada enzimaticamente (103).

As observações realizadas em microrganismos fazem pensar numa acção catalítica do ferro em todo o processo reactivo (103,112-114), o que não se confirmou nas plantas (115,116).

Em culturas celulares de *Tetrahymena vorax* demonstrou-se o envolvimento do CoA nesta reacção (1,114).

2.6 – FORMAÇÃO DO HEME

É conhecida a incorporação do ferro nas porfirinas, sem que haja qualquer influência enzimática, não obstante a rapidez e as quantidades de quelatos produzidos estarem longe dos valores fisiológicos (16,30).

Nos sistemas biológicos, o ferro não se une aos porfirinogénios (16,117-119) não obstante incorporar-se nas porfirinas parcialmente reduzidas, *in vitro* (30).

A formação do heme, a partir da protoporfirina e do ferro bivalente, é catalizada, *in vivo*, por um enzima, a sintetase ou quelatase do heme (demonstrada em múltiplos tecidos e organismos) (118-126), situada nas mitocôndrias (118,122-126). O chumbo inibe a sua acção, ao nível dos grupos sulfidrílicos (o que explica em parte, a acumulação da PP no saturnismo) enquanto a inosina e a adenina a activa (76). É-lhe favorável a ausência de oxigénio (119,127,128).

A protoporfirina ligada a uma proteína é incorporada mais rapidamente no heme que a sua forma livre (91,117,127,129). Por sua vez, a globina activa a reacção (76,130,131).

De qualquer modo, desconhece-se se o ferro é inserido num estágio intermediário da reacção ou, o que parece mais evidente, no termo final, a protoporfirina (30,91,118).

3 – MECANISMOS REGULADORES

Em condições normais, os líquidos orgânicos e os tecidos contêm quantidades relativamente constantes de porfirinas e precursores, o que é atribuível à presença de um perfeito mecanismo de regulação (1,76,132,133).

A síntese electiva da série isomérica III das porfirinas, em 99,9% do seu total, a escassa perda de 5% de precursores porfirínicos na produção diária de 460 μ Moles de hemoglobina, a formação equilibrada (1:1) de moléculas globínicas e de heme, são exemplos frizantes daquela exactidão biológica (1,76,132-138).

3.1 – ESPECIALIZAÇÃO TECIDUAL

As concentrações variáveis de hemoproteínas nos diferentes tecidos do organismo fazem supor a existência duma organização celular responsável pela formação da série que lhe é mais necessária para a sua actividade (1,76,139).

É o que parece demonstrar a localização própria da síntese hemoglobínica nos tecidos eritropoiéticos, onde são fabricadas quantidades elevadas de hemoglobina, a par de menores porções de outras hemoproteínas igualmente essenciais, tais como os citocrómios.

Essa especialização tecidual parece manter-se graças a um mecanismo regulador, mediado possivelmente pela concentração dos enzimas da sua biossíntese (1,81,103,140).

3.2 – COMPARTIÇÃO E CARACTERÍSTICAS DOS ENZIMAS

As características alternantes dos enzimas responsáveis pelos diversos estádios da porfirinogénese (localização e dependência em grupos sulfidrílicos), são dos elementos ordenadores primordiais que sobressaem da biossíntese do heme (76).

Com efeito, a dinâmica que aquela situação faz supor, dum para outro lado da membrana mitocondrial, pode ser fortemente influenciada pelas condições fisiopatológicas desta barreira (103,141).

Do mesmo modo, os grupos sulfidrílicos são potencialmente corrompíveis por agentes oxirredutores (93).

Como os porfirinogénios intermediários carecem de preservar-se reduzidos, para evitar a oxidação irreversível em porfirinas (com excepção da protoporfirina, essencialmente activa sob esta forma), é provável que a modificação do potencial redutor da célula constitua um mecanismo determinante da manutenção dos porfirinogénios metabolizáveis na síntese do heme, ou da sua degradação em porfirinas elimináveis da sua cadeia fisiológica (76,132,142).

Enquanto que a maioria dos porfirinogénios III é normalmente utilizada na constituição do heme, surge um desequilíbrio favorável, em condições patológicas, à oxidação irreversível no sentido das porfirinas (1,132).

Por outro lado, a compartição intracelular das várias etapas desta biossíntese, aventa a possível união dos intermediários em questão com proteínas. É o que parece evidenciar a aliança do complexo protoporfirina-proteína com o ferro bivalente, assim como a combinação proteica do intermediário situado entre o coproporfirinogénio e o protoporfirinogénio (76,108,143,144).

3.3 – EFEITO DO OXIGÉNIO

A tensão do oxigénio influencia a síntese dos derivados tetrapirrólicos, quer em animais quer nos microrganismos. Assim, nos invertebrados do tipo *Daphnia*, a concentração hemoglobínica é inversamente proporcional à taxa de oxigénio (154), enquanto que a eritropoiese dos animais superiores é regulada pela tensão daquele gás no sangue arterial; na anóxia provocada pela baixa de pressão atmosférica, por pneumopatias ou por doenças circulatórias, surge policitémia, em contraste com o abatimento de eritropoiese consequente à inspiração de ar hiperoxigenado (146). A resposta do sistema eritropoiético à concentração de O₂ no meio não pode interpretar-se, somente, por interacção com os enzimas da síntese porfirínica, pois que se patenteou ser a eritropoietina (cuja formação é controlada pela pressão de oxigénio) um estímulo à síntese do heme, em culturas de células medulares (146-148).

Estudos postos em prática *in vitro* evidenciaram a acção do oxigénio em vários passos da via metabólica do heme: a conversão do CPG em PP exige a sua presença (149), enquanto que inibe outras fases, p. ex., a actividade da sintetase do heme (119) e a condensação do monopirrol em uroporfirinogénio (150).

3.4 – ACÇÃO DOS CICLOS METABÓLICOS

Sendo irreversíveis as reacções anabólicas da síntese do heme, é lógico supor que o fulcro da regulação deva situar-se junto a qualquer composto intermediário com a possibilidade de

seleccionar uma entre várias vias metabólicas concordantes (93). O ALA e as etapas que levam à constituição do PBG preenchem as condições requeridas, como Shemin sugeriu oportunamente através do ciclo da glicina-succinato (48,52) e foi revelado em experiências ulteriores.

Este Autor tornou evidente, com efeito, que o carbono δ do ALA (derivado do carbono α da glicina) entra, não só na formação do PBG e das porfirinas, mas também no grupo ureído das purinas, no carbono β da serina e no grupo metil da metionina (50,52).

Contudo, de todas as etapas, enzimáticas deste ciclo, apenas a primeira, ou seja, a da conversão do ALA em aldeído α -cetoglutárico (52), sob a acção catalítica duma transaminase (151), parece capaz de orientar o ALA, quer para a formação das porfirinas, quer por transaminação, em α -cetoglu-taraldeído (112).

Após a remoção do carbono aldeído (correspondente ao carbono α da glicina e δ do ALA) é possível ao succinato ser oxidado através do ciclo de Krebs ou condensar-se com a glicina, originando o ALA (1).

A concentração intracelular do succinil-coenzima A, succinato e o valor operacional do ciclo de Krebs, são potencialmente importantes na regulação da síntese porfirínica (1).

O succinil-CoA é obtido através de dois processos, ambos mediados por uma sintetase específica (153), na formação do heme nos tecidos animais: ou por oxidação do α -cetoglutarato ou directamente do succinato (1,55,146).

Em condições normais, o succinil-CoA é convertido por aquele enzima em succinato que, por sua vez, é removido por oxidação, rapidamente (1). Assim o valor da transferência do succinil-CoA pelo ciclo tricarbóxico é capaz de influenciar, fortemente, a síntese porfirínica; um bloqueio na conversão pode favorecer o seu aproveitamento na constituição do ALA. O ATP e a anaerobiose afiguram evitar a oxidação do succinato e favorecer a acumulação do succinil-CoA. A concentração em oxigénio do meio influenciaria, desta maneira, a regulação da síntese porfirínica, ao actuar no ciclo de Krebs (1,55).

Granick e Urata evidenciaram, em sistemas mitocondriais intoxicados com 3,5-dicarbeto-dihidro-colidina (DDC) e submetidos a anaerobiose, um aumento da produção de ALA (55).

Labbé e col. observaram, por outro lado, que à hiperformação da sintetase do ALA correspondia um maior dinamismo da sintetase do succinil-CoA, à custa dum isoenzima inductível (154). Notaram, também, que a hiperactividade da redutase do fumarato e acumulação dum seu cofactor, a nicotinamida-adenina-dinucleótido reduzido (NADH₂), em fígados de animais intoxicados com uma substância porfirinogénica, estavam em conexão com o aumento do teor em ácido succínico daqueles tecidos (155).

Singer e Heuber observaram a correlação presente entre a redutase do fumarato e a síntese porfirínica (156).

A obtenção destes dados experimentais prova que o succinato pode derivar directamente do fumarato, sem que haja a necessidade de ser oxidado pelo ciclo de Krebs (155,156).

Como o fígado normal produz mais aminoacetona que ALA, pensou-se que o valor da combinação da glicina com o acetil-CoA poderia ser um mecanismo de regulação, actuando no aproveitamento do succinil-CoA na síntese do heme (158), o que não foi experimentalmente confirmado (55). Por outro lado, os doentes com Porfíria continuam a excretar aminoacetona, a despeito de formarem quantidades excessivas de ALA e PBG (159,160).

3.5 – INTERVENÇÃO DOS NUCLEÓTIDOS

Gajdos e col. sugeriram outro mecanismo regulador, mediado pelo ATP, e evidenciado, particularmente, em culturas de *R. spheroides* (161,162).

Com efeito, a adição de ácidos adenílico e derivados fosforados a suspensões daqueles microrganismos provoca a quebra da porfirinogénese, sobretudo com o ATP, o que foi corroborado *in vivo* (76,163-167).

Em ratos intoxicados com ácido orótico, etionina e etanol, notou-se dependência linear entre a taxa de ATP e a porfirinogénese; a baixa de concentração hepática em ATP acompanhava-se de acumulação de porfirinas naquele órgão, nos eritrócitos e na medula óssea, bem como de excreção daquelas tetrapirróis e seus precursores pelas urinas e fezes; paralelamente, havia hiperactividade da sintetase do ALA nas mitocôndrias hepáticas, o que levou a pensar na possibilidade de a anomalia do metabolismo das porfirinas ser motivada pela maior formação daquele enzima. Em resumo, concluíram aqueles Autores que a concentração de ATP e a porfirinogénese estão relacionados numa relação inversamente proporcional e estatisticamente significativa (168-171).

O ATP deve estimular a síntese dum inibidor fisiológico da porfirinogénese, termolábil e de natureza provavelmente proteica que, actuando ao nível do ácido succínico, o utiliza noutras vias metabólicas diferentes das que conduzem à formação do ALA (68,76).

A administração do ALA, AMP e inosina, tem fornecido resultados interessantes no tratamento de alguns tipos de Porfíria (76).

3.6 – IMPORTÂNCIA DA SINTETASE DO ALA

A grande facilidade e constância com que determinados factores exógenos, de natureza química apropriada, alteram as características habituais da biossíntese das porfirinas e do heme, permitem-nos tirar várias ilações (55,75,132,172,173):

- a) A síntese do heme não é influenciada exclusivamente pelos genes;
- b) A natureza da lesão genética;
- c) A influência dos agentes externos na expressão desta lesão;
- d) O valor da fase catalizada pela sintetase do ALA na regulação da biossíntese em questão.

Com efeito, enquanto que as etapas enzimáticas subsequentes à mediada por aquele enzima não têm, em condições normais, funções limitativas (como foi comprovado em preparados de vários tipos celulares) (55,174-176), a actividade e velocidade de formação da sintetase do ALA regulam, apertadamente, os valores da biossíntese do heme (55).

Granick e Urata, ao estudarem em pormenor, os enzimas da biossíntese porfirínica no fígado normal, notaram que, em contraste com a baixa actividade da sintetase do ALA, a dos outros enzimas era, por via de regra, elevada, o que sugere o carácter regulador daquele enzima (55).

Em condições normais escasseava a produção de ALA nos fígados de cobaias, o que foi atribuído às diminutas necessidades do heme para a síntese das hemoproteínas requeridas (catalases, citocromos, etc.) (157). Contudo, ao administrarem substâncias com determinadas características químicas, conhecidas pelas suas propriedades porfirinogénicas, notaram, simultaneamente com a hiperprodução de porfirinas e seus precursores, maior actividade da sintetase do ALA (20-40 vezes superior) (65,177-179).

Em face deste facto, pode-se concluir o papel primacial exercido por este enzima na regulação da síntese das porfirinas e do heme pelo fígado, não só neste modelo experimental mas, também, em doentes com Porfírias Hepáticas (180,181) e, ainda, na produção de hemoglobina pelas células eritróides (182).

Mencionam-se dois mecanismos gerais reguladores da síntese das porfirinas e do heme, através da actividade da sintetase do ALA, ambos influenciados, directa ou indirectamente, pelo termo final daquela biossíntese, o heme (1,75,76,105,173):

- a) Inibição retrógrada da acção enzimática;
- b) Repressão retrógrada da síntese enzimática.

Longe de serem mecanismos particulares da síntese tetrapirrólica, eles aplicam-se no esclarecimento do equilíbrio metabólico pelo qual se verifica não haver hiperprodução de produtos intermediários nem formação imoderada de enzimas, no metabolismo geral das proteínas e ácidos nucleicos (1,183).

Nos exemplos conhecidos, o termo final ou inibe a actividade do enzima catalizador da primeira etapa da via metabólica que conduz àquela produção ou reprime (geneticamente) a formação do dito enzima e, por vezes, dos restantes enzimas da via comum.

3.6.1 - INIBIÇÃO RETRÓGRADA DA ACTIVIDADE DA SINTETASE DO ALA

Os primeiros trabalhos sugestivos da regulação da biossíntese do heme, através da inibição retrógrada por este metabolito, foram fornecidos por Lascelles, em culturas de *Rhodopseudomonas spheroides*, que acumulavam porfirinas quando privadas de ferro (112).

A adição de 2 µm de citrato de ferro ao meio de cultura era suficiente para baixar a concentração dos tetrapirróis para níveis muito inferiores (cerca de 100 vezes) aos existentes, quando o organismo crescia em condições deficitárias (1,113,114).

Este facto sugere que o ferro não se conjuga unicamente com as porfirinas, transformando-as em heme; pensa-se que o ferro influencia, cataliticamente, a acumulação das porfirinas, através da formação do heme que, por sua vez, inibirá a actividade da sintetase do ALA, ao unir-se num ponto alostérico deste enzima (74,184). O heme, em concentrações de 10⁻⁶ M, inibe significativamente a sintetase do ALA, em culturas de *R. spheroides*, cuja actividade volta à normalidade após a remoção daquele metabolito (185).

O heme tem, aproximadamente, o mesmo poder inibidor da hemina (74). A inibição não é competitiva com nenhum dos substractos ou cofactores da sintetase mas é revertida por diluição.

Contrariamente ao que se supunha (186), a inibição reversível não é específica para a hemina e heme, pois que os complexos de ferro de hematoporfirina, deuteroporfirina ou coproporfirina têm poder inibidor semelhante, ao passo que a PP ou outros complexos metálicos desta porfirina são menos eficazes (1,74).

Não podemos deixar de sugerir o mesmo mecanismo, na regulação da actividade da sintetase do ALA, nas células de mamíferos, em face não só da presença deste enzima e da sintetase do heme nas mitocôndrias mas, ainda, pelos dados experimentais fornecidos por Karibian e London (138): a hemina, a 10⁻⁴ M de concentração, quando adicionada a reticulócitos de coelho ferroprivos, inibe de 50% a incorporação da glicina-[2-¹⁴C] no heme da hemoglobina, quase não interferindo na incorporação do ALA-[4-¹⁴C] no heme.

Em contrapartida, o heme não inibiu a hiperactividade da sintetase do ALA, em mitocôndrias isoladas de hepatócitos embrionários e de reticulócitos de galinha (188).

3.6.2 - REPRESSÃO RETRÓGRADA DA FORMAÇÃO DA SINTETASE DO ALA

Este mecanismo evidenciou-se operativo em espécies bacterianas e animais (75), após as experiências realizadas por Lascelles em *R. spheroides* (185): a hemina a 0,01 mM, quando adicionada a culturas daquela bactéria fotossintética, reprime a formação da sintetase do ALA, em contraste com a acção nula das porfirinas e outros complexos metálicos.

Posteriormente, Burnham e Lascelles constataram que o heme pode diminuir 60-80% a síntese induzida daquele enzima (74).

Estudou-se, em pormenor, a repressão pelo heme da constituição da sintetase do ALA, em

hepatocitos embrionários de galinha, submetidos a indutores da porfirinogénese e, conseqüentemente, do enzima acima mencionado (187,189); observou-se que o heme (e, em menor grau, outras metaloporfirinas) atingem o máximo poder inibidor quando são administrados, simultaneamente com os indutores, aos hepatocitos, enquanto que interferem com parcimónia quando a indução já vai avançada.

Esta relação, tempo-efeito, prova que o heme não actua por inibição (que seria independente do tempo) mas numa fase muito mais precoce do processo indutor, talvez reprimindo a actividade do gene de estrutura da sintetase do ALA.

No rato, *in vivo*, obtiveram-se resultados consistentes com esta hipótese (190).

A acção dos indutores não é mediada pela activação da forma latente da sintetase do ALA, mas sim pela sua hiperformação (186). Efectivamente, em culturas de hepatocitos embrionários de galinha, conseguiu-se o bloqueio da indução da porfirinogénese por várias drogas e substâncias químicas, pela junção ao meio de agentes inibidores da síntese proteica e dos ácidos nucleicos celulares (Actinomicina D, Mitomicina C, Puromicina, etc.) (186).

Estas conclusões fortaleceram-se com os dados obtidos *in vivo*, em mamíferos (65) e aves (191), onde se alcançou a indução, por agentes apropriados, de sintetase do ALA.

Em contraste, não se conhece qualquer exemplo da activação do enzima ou forma latente (75).

Assim, por analogia com o modelo apresentado por Jacob e Monod (192), para a síntese enzimática das bactérias, sugere-se a existência dum mecanismo repressor-operador determinante da actividade da sintetase do ALA, ao nível da célula hepática (189,191,193-195).

O mecanismo poderá ser influenciado, não só pelo metabolito final da biossíntese em causa, mas por vários compostos químicos, de natureza endógena ou exógena (187,194,195).

Apesar de terem sido sugeridas características químicas semelhantes, entre múltiplas substâncias com responsabilidade na indução da síntese do ALA (196,197), é reduzido o número das que possuem acção específica a este nível e, ainda menos, o das que têm potência inibidora suficiente (p. e., os barbitúricos) para desencadear um quadro clínico, entre os portadores da lesão genética da Porfíria Hepática.

Granick e Kappas observaram que algumas substâncias endócrinas, de tipo esteróide, têm efeitos indutores sobre a sintetase do ALA das mitocôndrias hepáticas, comparáveis ao das drogas mais activas (189, 191,193-195,197,198), efeitos esses inibidos, em hepatocitos embrionários de galinha, pelo ácido uridinodifosfato-glucurónico.

É possível que o efeito repressor da glucose, observado nas Porfírias Hepáticas experimentais (178,199), sejam desempenhados através duma maior formação daquele ácido glucurónico e conseqüente inactivação dos agentes indutores (189).

Atendendo a que as drogas, contrariamente aos esteróides, não actuam ao nível do tecido eritropoietico, é possível que o mecanismo repressor seja específico para cada tecido (200).

A eritropoietina, bem como outras substâncias fisiológicas, poderão tomar parte, perfeitamente, no mecanismo de formação do heme, através destes ou de outros mecanismos possíveis (201).

Resta-nos agora apresentar o sugestivo esquema mencionado por Granick e col. (75,105), através do qual tentam explicar a regulação pelo heme, da síntese porfirínica e própria, a indução (reversível) da formação da sintetase do ALA e o equilíbrio entre as moléculas de globina e de heme (1:1) que vão constituir a hemoglobina.

A mensagem genética contida no gene de estrutura, respeitante à sintetase do ALA, é transmitida por um ácido ribonucleico mensageiro aos ribosomas responsáveis pela síntese daquele enzima, sob a vigilância do mecanismo operador-repressor. O gene regulador induz a produção do repressor que bloqueia, reversivelmente, a actividade do gene operador específico. O repressor, para exercer com eficácia as suas funções, requer que o heme funcione como co-

repressor. Os efectores, que em norma são moléculas mais pequenas que as proteínas, são capazes de se combinar com o repressor, dum modo reversível, privando-o de acção específica. Em contrapartida, podem unir-se com os apo-repressores, formando repressores.

A sintetase do ALA combina a glicina e o succinil-CoA, em presença do fosfato de piridoxal, sintetizando o ALA que é, seguidamente, transformado em porfirinas e heme pelos enzimas subsequentes, não limitativos em condições fisiológicas.

O heme é utilizado, por sua vez, na organização das hemoproteínas; o que sobeja, vai, ao unir-se à proteína apo-repressora, activá-la para o bloqueio do segmento operador e, conseqüentemente, reprimir a actividade do gene de estrutura da sintetase do ALA.

Os indutores têm a possibilidade de deslocar, ou impedir, a fixação do heme da sua ligação com o apo-repressor, tomando-lho o lugar no ponto alostérico.

Esta união, do apo-repressor com o indutor, priva o mecanismo repressor da sua eficácia o que, ao desencadear a actividade do gene de estrutura que codifica a sintetase do ALA, eleva a produção de ALA, porfirinas e heme.

É óbvio supor que, nos organismos intracelulares, sejam múltiplos os factores, intracelulares ou ambientais, a interferir no processo regulador.

Os produtos duma biossíntese podem ser efectores de outras vias metabólicas, equilibrando a indução e repressão deste mecanismo. Em circunstâncias fisiológicas, sugere-se que o valor da conjugação dos esteróides indutores possa determinar a velocidade de formação da sintetase do ALA (189,198).

Ora nada impede a possibilidade de que, quer nas doenças genéticas do metabolismo das porfirinas quer nas porfirinúrias do homem haja interferência, mais ou menos directa, destes indutores e respectivos defeitos de conjugação (202,203).

Nas Porfírias Hepáticas, com hereditariedade dominante, deverá haver um defeito dos alelos do par operador que, não respondendo à repressão, provoca a activação do gene de estrutura para a sintetase do ALA.

Em contrapartida, nas Porfírias de transmissão recessiva, há necessidade de que ambos os alelos sejam defeituosos para que o quadro clínico se evidencie completamente, o que sugere uma anomalia do gene regulador e, portanto, do repressor. Havendo um só alelo defeituoso, o membro normal do par dirige a formação da sintetase do ALA, nas concentrações fisiológicas (105,204).

Por fim, frente a todas estas hipóteses que visam uma explicação lógica para a indubitável existência dum mecanismo regulador de síntese porfirínica, é-nos difícil escolher, por enquanto, qualquer um deles.

A nossa atitude deverá ser de expectativa, aguardando novas e mais convincentes conclusões.

O completo esclarecimento deste problema permitirá sensíveis progressos na interpretação patogénica e na terapêutica das doenças hereditárias do metabolismo das porfirinas.

BIBLIOGRAFIA

1. LASCELLES J. - *Tetrapyrrole Biosynthesis and its Regulation*, W. A. Benjamim, Inc., New York, 1964.
2. RIMINGTON C., KENNEDY G.Y. - In «*Comparative Biochemistry*», M. Florkins e H. S. Mason (ed.), vol. IV, Academic Press, New York, 1962, p. 557.
3. WILLSTATTER R., STOLL A. - «*Investigations on Chlorophyll*», Science Press, Lancaster, Ohio, 1928 (citado em 2).
4. FISCHER H., ORTH H. - «*Die Chemie des Pyrrols*», Akad. Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1937 (cit. em 2).
5. FISCHER H., HOFMAN H. - *Ztschr. Physiol. Chem.*, 246: 15, 1937 (cit. em 6).
6. FALK J.E. - «*Porphyrins and Metalloporphyrins*», vol. 2, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1964.
7. SHEMIN D., RITTENBERG J. - *J. Biol. Chem.*, 159: 567, 1945.

8. LEMBERG R., LEGGE J.W. - «*Haematin Compounds and Bile Pigments*», Interscience, New York, 1949.
9. MACDONALD S.F., STEDMAN R.J. - *J. Am. Chem. Soc.*, 75: 3040, 1953.
10. MACDONALD S.F., STEDMAN R.J. - *Can. J. Chem.*, 32: 896, 1954.
11. MACDONALD S.F., MICHL K.H. - *Ibid.* 34: 1768, 1956.
12. MACDONALD S.F., JACKSON A.H. - *Ibid.* 35: 715, 1957.
13. FALK J.E. - In «*Comprehensive Biochemistry*», vol. IX, M. Florkin e E. H. Stotz (eds.), Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1963, p. 3.
14. GRANICK, S. e MAUZERALL, D. - In «*Metabolic Pathways*», D. M. Greenberg (ed.), vol. II, Academic Press, New York, 1961, p. 525.
15. PHILLIPS J.N. - In «*Comprehensive Biochemistry*», vol. IX, M. Forkin e E. H. Stotz (eds.), Elsevier Publishing Company, 1963, p. 34.
16. BURNHAM B.F. - «*Seminars in Hematology*», 5: 296, 1968.
17. EISNER U., LINSTEAD R. P.-*J. Chem. Soc.* 3749, 1955.
18. KROL S. - *J. Org. Chem.*, 24: 2065, 1959.
19. ROTHMUND P. - *J. Amer. Chem. Soc.*, 58: 625, 1936 (cit. em 6).
20. HAMOR T.A., CAUGHEY W.S., HOARD J.L. - *J. Amer. Chem. Soc.*, 87: 2305, 1965.
21. HOARD J.L., HAMOR, M. J. e HAMOR, T. A. - *J. Amer. Chem. Soc.*, 85: 2334, 1963.
22. HOARD J.L., HAMOR M. J., HAMOR, T.A., CAUGHEY W.S.-*J. Amer. Chem. Soc.*, 87: 2312, 1965.
23. FLEISCHER E.B. - *J. Amer. Chem. Soc.*, 85: 146, 1963.
24. CORWIN A.H., WALTER J. A., SINGH, R.-*J. Org. Chem.*, 27 :4280, 1962.
25. RIMINGTON C., MASON S.P., KENNARD, O. - *Spectrochim. Acta*, 12: 65, 1958.
26. BÉNARD H., GAJDOS A., GAJDOS-TOROK, M. - «*Porphyries*», J. B. Baillièrè et Fils (eds.), Paris, 1958.
27. WILLIAMS R.J.P. - *Chem. Revs.*, 56: 299, 1956.
28. SCHWARTZ S., BERG M.H., BOSSENMAIER I., DINSMORE H.-In «*Methods of Biochemical Analysis*», vol. VIII, D. Glick (ed.), Interscience, New York, 1960, p. 221.
29. PHILLIPS J.N. - *Rev. Pure Appl Chem.*, 10: 35, 1960.
30. HEIKEL T., LOCKWOOD W.H., RIMINGTON, C. - *Nature*, 182: 313, 1958.
31. TOWNSLEY P.M., NEILANDS J.B. - *J. Biol Chem.*, 224: 695, 1957.
32. WITH T.K. - *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 9: 398, 1957.
33. NICHOLAS R.E.H., RIMINGTON, C. - *Biochem. J.*, 48: 306, 1951.
34. ZEILE K., RAU B. - *Z. Physiol Chem.*, 250 : 197, 1937 (cit. em 13).
35. KUHN H. - *Helv. Chim. Acta*, 42: 363, 1959.
36. GOUTERMAN M. - *J. Chem. Phys.*, 30: 1139, 1959.
37. GRAY C.H., NEUBERGER A., SNEATH P.H.A. - *Biochem. J.*, 47: 87, 1950.
38. MASON S.F. - *J. Chem. Soe.*, 976, 1958.
39. THOMAS D.W., MASTELL A.E. - *Arch. Biochem. Biophys.*, 76: 286. 1958.
40. GRANICK S. - *J. Biol Chem.*, 172: 717, 1948.
41. GRANICK S. - *J. Biol Chem.*, 175: 333, 1948.
42. BUKIN V.N., PRONYAKOVA G.V.-*J. Biochem.*, 47: 781, 1960.
43. MANTROV A.G., BUKIN V.N., PCHELKINA V.N. - «*Fifth International Congress of Biochemistry*», Moscovo, 1961, Oxford, Pergamon Press Ltd, 1960, p. 237.
44. BURNHAM B.F. - *Fed. Proc.*, 24: 223, 1965.
45. BURNHAM B.F., PLANE R A. - *Biochem. J.*, 98: 13C, 1966.
46. PORRA R.J. - *Biochem. Biophys. Acta*, 107: 176, 1965.
47. RADIN N.S., RITTENBERG D., SHEMIN D. - *J. Biol. Chem.*, 184: 745, 1950.
48. SHEMIN D. - *Harvey Lectures Series*, 50: 258, 1955.
49. SHEMIN D., RITTENBERG D. - *J. Biol. Chem.*, 166: 621, 1946.
50. SHEMIN D., RUSSEL C.S., ABRAMSKY T.-*J. Biol. Chem.*, 215: 613, 1955.
51. WITTENBERG J., SHEMIN D. - *J. Biol Chem.*, 185: 103, 1950.
52. SHEMIN D. - In «*Porphyrin Biosynthesis and Metabolism*», Ciba Foundation, Churchill, London, 1955.

53. MUIR H.M., NEUBERGER A. - *Biochem. J.*, 47: 97, 1950.
54. SHEMIN D., KUMIN S. - *J. Biol. Chem.*, 198: 827, 1952.
55. GRANICK S., URATA G. - *J. Biol. Chem.*, 238: 821, 1963.
56. GRANICK S. - *J. Biol. Chem.*, 238: 2247, PC, 1963.
57. SHEMIN D., RUSSEL C.S. - *J. Amer. Chem. Soc.*, 75 : 4873, 1953.
58. LAVER W.C., NEUBERGER A., UDENFRIEND, S. - *Biochem. J.*, 70 : 4. 1958.
59. GIBSON K.D., LAVER W.C., NEUBERGER A. - *Biochem. J.*, 70: 71, 1958.
60. GRANICK S. - *J. Biol. Chem.*, 232: 1101, 1958.
61. SANO S., INOUE S., TANABE Y., SUMIYA C., KOIKE, S. - *Science*, 129 : 275, 1959.
62. BROWN E.G. - *Biochem. J.*, 70: 313, 1958.
63. BOTTOMLEY S.S., SMITHEE C.A. - *Biochem. Biophys. Acta*, 159: 27, 1968.
64. FELDMAN F., LICHTMAN H.C. - *Biochem. Biophys. Acta*, 141: 653, 1967.
65. MARVER H.S., TSCHUDY D.P., PERLROTH M.C., COLLINS A. - *J. Biol. Chem.*, 241: 2803, 1966.
66. WADA O., SASSA S., TAKAKU F., YANO Y., URATA C., NAKAO K. *Biochem. Biophys. Acta*, 148: 585, 1967.
67. JUKES T.H. - In «*Biochemistry and Physiology of Nutrition*», C. H. Bourne e C. W. Kidder (eds.), vol. I, Academic Press, New York, 1953, p. 328.
68. KIKUCHI C., KUMUR A., TALMAGE P., SHEMIN D. - *J. Biol. Chem.*, 233 : 1214, 1958.
69. SCHULMAN J.P., RICHERT D.A. - *J. Biol. Chem.*, 226: 181, 1957.
70. WINTROBE M.M. - *Harvey Lectures*, 45: 87, 1949-1950.
71. ELDER T.D., MENGEL C.E. - *Clin. Res.*, 13: 43, 1965.
72. SHEMIN D., KIKUCHI C., ABRAMSKY, T. - In «*Maladies du Métabolisme des Porphyrines*» , Presses Universitaires de France, Paris, 1962.
73. WELIKY I., SHEMIN D. - *Fed. Proc.*, 16: 268, 1957.
74. BURNHAM B.F., LASCELLES J. - *Biochem. J.*, 87: 462, 1963.
75. KAPPAS A., LEVERE R.D., GRANICK S. - *Seminars in Hematology*, 5 : 323, 1968.
76. GAJDOS A. - In «*Médecine et Biochimie*», Mason et Cie. (ed.), Paris, 1967.
77. KRISHNAN S.M., PADMANABAN G., e SARMA P.S. - *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 31: 333, 1968.
78. COOKSON G.H., RIMINGTON C. - *Biochem. J.*, 57: 476, 1954.
79. GIBSON K.D. - In «*Porphyhin Biosynthesis and Metabolism*», Ciba Foundation, Churchill, London, 1955.
80. WESTALL R.G. - *Nature*, 170: 614, 1952.
81. GIBSON K.D., NEUBERGER A., SCOTT J.J. - *Biochem. J.*, 61: 618, 1955.
82. GRANICK S. - *Science*, 120: 1105, 1954.
83. WILSON M.L., IODICE A.A.; SCHULMAN M.P., RICHERT D.A. - *Fed. Proc.*, 18: 352, 1959.
84. DEL C. BATTLE A.M., FERRAMOLA A.M., GRINSTEIN M. - *Biochem. J.*, 104: 244, 1967.
85. COLEMAN D.L. - *J. Biol. Chem.*, 241: 5511, 1966.
86. NANDI D.L., WAYGOOD E.R. - *Canad. Biochem.*, 45: 527, 1967.
87. MAUZERALL D. - *J. Amer. Chem. Soc.*, 82: 2601, 1960.
88. MAUZERALL D. - *J. Amer. Chem. Soc.*, 84: 2437, 1962.
89. NEVE R.A., LABRÉ R.F., ALDRICH R.A. - *J. Amer. Chem. Soc.*, 78: 691, 1956.
90. BOGORAD L. - *J. Biol. Chem.*, 233: 516, 1958.
91. MAUZERALL D., GRANICK S. - *J. Biol. Chem.*, 232: 1141, 1958.
92. BOGORAD L. - *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 104: 676, 1963.
93. MAUZERALL D. - *Pediat.*, 64: 5, 1964.
94. BOGORAD L. - *J. Biol. Chem.*, 233: 501, 1958.
95. BOGORAD L. - *J. Biol. Chem.*, 233: 510, 1958.
96. HOARE D.S., HEATH H. - *Nature*, 181: 1592, 1958.
97. GRANICK S., MAUZERALL D. - *J. Biol. Chem.*, 232: 119, 1958.
98. DEL C. BATTLE A.M., GRINSTEIN M. - *Biochem. Biophys. Acta*, 82 : 13, 1962.

99. BURNHAM B.F. - *J. Gen. Microbiol.*, 32: 117, 1963.
100. HOARE D.S., HEATH H. - *Biochem. J.*, 73: 679, 1959.
101. SAN MARTIN DE VIALE L.C., GRINSTEIN M. - *Biochem. Biophys. Acta*, 158: 79, 1968.
102. SANO S., SHINGU T., FRENCH J.M., THONGER E. - *Biochem. J.*, 97 : 250, 1965.
103. SANO S., GRANICK S. - *J. Biol. Chem.*, 236: 1173, 1961.
104. GRANICK S., MAUZERALL D. - *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 75: 115, 1958,
105. GRANICK S., LEVERE R.D. - In «*Progress in Hematology*», vol. IV, C. V. Moore e E. B. Brown (eds.), Grune e Stratton, New York, 1964, p. 1.
106. DEL C. BATLLE A.M., BENSON A., RIMINGTON C. - *Biochem. J.*, 97 : 731, 1965.
107. GRANICK S., MAUZERALL, D. - *Fed. Proc.*, 17: 233, 1958.
108. PORRA R.J., FALK J.E. - *Biochem. J.*, 90: 69, 1964.
109. EHTESHAMUDDIN A.F.M. - *Biochem. J.*, 107: 446, 1968.
110. SANO S. - *J. Biol. Chem.*, 241: 5276, 1966.
111. SCHWARTZ S., CARDINAL R. - *Fed. Proc.*, 24: 485, 1965.
112. LASCELLES J. - *Biochem. J.*, 62: 78, 1956.
113. LASCELLES J. - *J. Gen. Microbiol.*, 15: 404, 1956.
114. LASCELLES, J. - *Biochem. J.*, 66: 65, 1957.
115. MARSH H.W., EVANS H.J., MATRONE G. - *Plant Physiol.*, 38: 632, 1963.
116. MARSH H.W., EVANS H.J., MATRONE G. - *Plant Physiol.*, 38: 638, 1963.
117. SANO S., TANAKA K. - *J. Biol. Chem.*, 239: 3109, PC, 1964.
118. LABBÉ R.F., HUBBARD N., CAUGHEY W.S. - *Biochemistry*, 2; 372, 1963.
119. PORRA R.J., JONES O.T. G. - *Biochem. J.*, 87: 181, 1963.
120. KRUEGER R.C., MELNICK L., KLEIN J. R. - *Arch. Biochem. Biophys.*, 64: 82, 1956.
121. GOLDBERG A., ASHENBRUCKER H., CARTWRIGHT G.E., WINTROBE, M.M. - *Blood*, 11: 821, 1956.
122. LOCKHEAD A.C., KRAMER S., GOLDBERG A. - *Brit. J. Haemat.*, 9: 39, 1963.
123. OYAMA H., SUGITA Y., YONEYAMA Y., YOSHIKAWA H. - *Biochem Biophys, Acta*, 47: 413, 1961.
124. OYAMA H., SUGITA Y., YONEYAMA Y., YOSHIKAWA H. - *Biochem., Biophys. Acta*, 62: 261, 1962.
125. GOUDY B., DAWES E., WILKINSON A.E., WILLS E.D. - *Europ. J. Biochem.*, 3: 208, 1967.
126. JONES O.T.G. - *Biochem. J.*, 107: 113, 1968.
127. PORRA R.J., JONES O.T.G. - *Biochem. J.*, 87: 186, 1963.
128. PORRA R.J., VITOLS K.S., LABBÉ R.F., NEWTON N.A. - *Biochem. J.*, 104: 321, 1967.
129. SUGITA Y., YONEYAMA Y., OYAMA H. - *J. Biochem.*, 51: 450, 1962.
130. ERIKSEN L. - In «*Porphyrin Biosynthesis and Metabolism*», Ciba Foundation, Churchill, London, 1955, p. 185.
131. SCHWARTZ H.G., GOUDSMIT R, HILL R.L., CARTWRIGHT G.E., WINTROBE M.M. - *J. Clin. Invest.*, 40: 188, 1961.
132. SCHMID R - In «*The Metabolic Basis of Inherited Diseases*», J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden e D. S. Fredrikson (eds.), McGraw-Hill Book Company, New York, 2.a ed., 1966, p. 813.
133. RIMINGTON C. - *Acta Med. Scand.*, 179 (sup. 445): 11, 1966.
134. GAJDOS A. - *Nouv. Rev. Franç. Hémat.*, 5: 241, 1955.
135. KRUIH J., BORSOOD H. - *J. Biol. Chem.*, 220: 905, 1956.
136. MORELL H., SAVOIE J.C., LONDON I. M.-*J. Biol. Chem.*, 233: 923, 1958.
137. BRUNS G.B., LONDON I. M. - *Bioch. Biophys. Res. Comm.*, 18: 236, 1965.
138. KARIBIAN D., LONDON I. M. - *Bioch. Biophys. Res. Comm.*, 18: 243, 1965.
139. MARSH J.B., DRABKIN D.L. - *J. Biol. Chem.*, 224: 909, 1957.
140. SCHMID R., FIGEN J.F., SCHWARTZ S. - *J. Biol. Chem.*, 217: 263, 1965.
141. GRANICK S. - *Trans. N. Y. Acad. Sc.*, 25: 53, 1962.
142. GOLDBERG A., RIMINGTON C. - In «*Diseases of Porphyrin Metabolism*», Charles C. Thomas, Springfield, III., 1962.
143. PORRA R.J., FALK J.E. - *Bioch. Biophys. Res. Comm.*, 5: 179, 1961.
144. SUGITA Y. - *J. Biochem.*, 51: 436, 1962.

145. FOX H.M. - *Proc. Roy. Soc.*, 143 (serie B) : 203, 1955.
146. WINTROBE M.M. - In «*Clinical Hematology*», Lea & Febiger, Philadelphia (2.a ed.), 1967.
147. GORDON H.S. - *Physiol. Rev.*, 39: 1, 1959.
148. KRANZ S.B., GALLIEN-LARTIQUE D., GOLDWASSER E. - *J. Biol. Chem.*, 238: 4086, 1963.
149. FALK J.E., PORRA R.J., BROWN A., MOSA F., LARMINIE H.E. *Nature*, 184: 1217, 1959.
150. FALK J.E., PORRA R.J. - *Biochem. J.*, 90: 66, 1963.
151. KOWALSKI E., DANCEWICZ A.M., SZOT Z., LIPINSKI B., ROSIER O. - *Acta Biochim. Polon.*, 6: 257, 1959.
152. NEUBERGER A. - *Biochem. J.*, 78: 1, 1961.
153. HAGER L.P. - In «*The Enzymes*», vol. VI, P. D. Bayer, H. Lardy e K. Myrback (eds.), Academic Press, New York, 1962, p. 387.
154. LABBÉ R.F., KURUMADA T., ONISAWA J. - *Bioch. Biophys. Acta*, 111: 403, 1965.
155. KURUMADA T., LABBÉ R.F. - *Science*, 151: 3715, 1966.
156. SINGER T.P., HAUBER E.B. - *Fed. Proc.*, 24: 297, 1965.
157. URATA G., GRANICK S. - *J. Biol. Chem.*, 238: 811, 1963.
158. DE MATTEIS F., RIMINGTON C. - *Lancet*, I: 1332, 1962.
159. TSCHUDY D.P., WELLAND F.H., COLLINS H., HUNTER G. - *Lancet*, II: 660, 1963.
160. DRUYAN R., HAEGER-ARONSEN B. - *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 16: 498, 1964.
161. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. - *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 45: 857, 1963.
162. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. - *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 47: 343, 1965.
163. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. - *Rev. Franç. Et. Clin. Biol.*, 6: 553, 1961.
164. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. - *C. R. Soc. Biol.*, 156: 1565, 1962.
165. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. - *Rev. Franç. Et. Clin. Biol.*, 8: 916, 1963.
166. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. - *Nouv. Rev. Franç. Hémat.*, 5: 591, 1965.
167. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M., PALMA-CARLOS A., PALMA-CARLOS, M.L. - *C. R. Soc. Biol.*, 160: 496, 1966.
168. GAJDOS A. - *Acta Med. Scand.*, 179 (supl. 445): 36, 1966.
169. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M., PALMA-CARLOS A., PALMA-CARLOS, M.L. - *Nature*, 211: 974, 1966.
170. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M., PALMA-CARLOS A., PALMA-CARLOS M.L. - *C. R. Soc. Biol.*, 159: 2185, 1965.
171. PALMA CARLOS A., PALMA CARLOS M.L., GAJDOS-TÖRÖK M., GAJDOS A. - *Nature*, 211: 977, 1966.
172. LEVERE R.D., KAPPAS A. - In «*Advances in Clinical Chemistry*», vol. N. II, Academic Press, New York, 1968.
173. MARKS G.S. - In «*Heme and Chlorophyll*», D. Van Norstrand Company, Ltd., London, 1969.
174. LEVERE R.D., GRANICK S. - *J. Biol. Chem.*, 242: 1903, 1963.
175. SAILLEN R. - *Helv. Med. Acta*, 30: 208, 1963.
176. SARDESAI V.M., WALDMAN J., ORTEN J.M. - *Blood*, 24: 178, 1964.
177. SOLOMON H.M., FIGGE F.H. - *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 100: 583, 1959.
178. DE MATTEIS F. - *Biochim. Biophys. Acta*, 82: 641, 1964.
179. NAKISAWA K., KIKUCHI G. - *Biochim. Biophys. Acta*, 99: 580, 1965.
180. NAKAO K., WADA O., KITAMURA T., UONO K., URATA G. - *Nature*, 210: 838, 1966.
181. TSCHUDY D.P., PERLROTH M.G., MARVER H.S., COLLINS A., HUNTER, G.Jr., RECHCIGL M. - *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 53: 841, 1965.
182. LEVERE R.D., GRANICK S. - *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 54: 134, 1965.
183. MOYED H.S., UMBARGER H.E. - *Physiol. Rev.*, 42: 444, 1962.
184. GIBSON K.D., MATTHEW M., NEUBERGER A., TAIT G.H. - *Nature*, 192: 204, 1961.
185. LASCELLES J. - *J. Gen. Microb.*, 23: 487, 1960.
186. BURNHAM B.F. - *Biochem. J.*, 84: 15P, 1962.
187. GRANICK S. - *J. Biol. Chem.*, 241: 1359, 1966.
188. VAVRA D. J. - *J. Clin. Invest.*, 46: 1127, 1967.

189. KAPPAS A., GRANICK S. - *J. Biol. Chem.*, 243: 346, 1968.
190. WAXMAN A.D., COLLINS A., TSCHUDY D.P. - *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 24: 675, 1966.
191. KAPPAS A., SONG C.S., LEVERE R.D., SACHSON R.A., GRANICK S. - *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 61: 509, 1968.
192. JACOB F., MONOD J. - In «*Cytodifferentiation and Macromolecular Synthesis*», M. Locke (ed.), Academic Press, New York, 1963, p. 30-57.
193. KAPPAS A., GRANICK S. - *Trans. Ass. Amer. Phys.*, 1xxx: 323, 1967.
194. GRANICK S., KAPPAS S. - *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 57: 1463, 1967.
195. KAPPAS A., GRANICK S. - *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 151: 842, 1968.
196. MARKS G.S., HUNTER E.G., TERNER U.K., SCHNECK D. - *Biochem. Pharmacol.*, 14: 1077, 1965.
197. GRANICK S. - *Fed. Proc.*, 27: 300, 1968.
198. GRANICK S., KAPPAS A. - *J. Biol. Chem.*, 242: 4587, 1967.
199. TSCHUDY D.P., ROSE J., HELLMAN E., COLLINS A., RECHCIGL M.Jr. - *Metabolism*, 11: 1287, 1962.
200. LEVERE R.D., KAPPAS A., GRANICK S. - *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 58: 985, 1967.
201. NAKAO K., SASSA S., WADA O., TAKAKU F. - *Ann. N. Y. Sci.* 149: 224, 1968.
202. KAPPAS A. - *New England J. Med.*, 278: 378, 1968.
203. LEVERE R.D. - *Biochem. J.*, 1: 92, 1967.
204. WATSON C.J., RUNGE W., TADDEINI L., BOSSENMAIER L., CARDINAL, R. - *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 52: 478, 1964.

II – ALGUNS ASPECTOS NORMAIS E PATOLÓGICOS NO ORGANISMO HUMANO

Depois de havermos recordado, no artigo anterior (1), as noções actualmente existentes sobre estrutura, biossíntese e regulação das porfirinas, entendemos considerar nesta revisão as várias feições bioquímicas que o metabolismo dos tetrapirróis pode tomar, em condições normais e patológicas, no organismo humano.

1 – METABOLISMO DOS PRECURSORES DAS PORFIRINAS

No homem normal são eliminados cerca de 2 mg diários de ALA (*) pelas vias urinárias (2-9); esta taxa eleva-se, substancialmente, em diversos estados patológicos, por exemplo, Saturnismo (10-13), Porfíria Aguda Intermitente (2,11,14-19) e Porfíria Variegata (4,20-25). Em contrapartida, é mínima a excreção de ALA pelas fezes (26-28).

Demonstrou-se o aproveitamento dum pequena fracção de ALA administrado ao organismo, na síntese do heme, pelas células da série eritroide medular (26,27,29,30); em contraste com os dados obtidos *in vitro*, é muito menor a sua incorporação no heme dos eritrócitos circulantes, em relação com a da glicina marcada (27,30).

A explicação mais plausível para este facto deve residir, em parte, na rápida eliminação renal da maioria daquele precursor quer inalterado quer condensado em PBG, o que se confirmou, experimentalmente, em animais e seres humanos (26,30); a transformação do ALA em PBG, PP e estercobilina parece efectivar-se fora do sistema eritropoiético, provavelmente ao nível do tecido hepático (26,28,30).

Com efeito, a administração parentérica de ALA-4-C¹⁴ a cães e a homens permitiu seguir a sua incorporação na fracção biliar precoce, bem como no heme libertado pelo fígado (31-35); estes achados de experiência permitem supor que aquele pigmento biliar inicial é originário do tecido hepático, de precursores não hemoglobínicos. Confirmou-se esta hipótese em fígados isolados de ratos perfundidos pelo ALA radioactivo (36).

O ALA no soro (10-20µg/100 ml) pode encontrar-se elevado na Porfíria Aguda Intermitente, no Saturnismo e várias Hemopatias (6,12,14,37-40).

A quantidade de PBG eliminado pela urina, em indivíduos normais, oscila entre 1-2 mg diários (2,3,5,8,9,12,12): aumenta no Saturnismo, Hepatopatias, Infecções, Tumores e Porfirias (12,37,43-46).

O PBG, quando injectado no organismo, é expulso, intacto, pela urina; é baixo o seu teor nas fezes, assim como a conversão em porfirinas (28,47).

As membranas celulares são-lhe relativamente permeáveis (4), pois que, em diversas situações patológicas ou experimentais (Porfirias Agudas no homem e Porfirias pelo Sedormid em animais) o PBG, sintetizado em excesso, acaba por ultrapassar aquelas barreiras e chegar urina, por onde é eliminado (41-50).

2 – PORFIRINÚRIAS E PORFIRINAS TECIDUAIS

A escolha, por Hans Fischer, dos prefixos diferenciadores dos vários derivados do núcleo da porfina, obedeceu a um critério insuficiente: o da maior ocorrência ou do local do primeiro isolamento daqueles tetrapirróis. Desta maneira, enquanto que o prefixo *proto-* queria significar uma expansão por todo o organismo, *copro-* e *uro-* pretendiam evidenciar as vias electivas para excreção das porfirinas, respectivamente fecal e urinária (51).

Graças à fluorescência vermelha que todos estes produtos de oxidação dos cromogéneos apresentam, quando submetidos à luz ultravioleta (região dos 400 m μ), é possível detectá-los e, portanto, determiná-los quantitativamente, em quase todos os líquidos e tecidos orgânicos (1,11,40).

O ser humano normal elimina pequenas quantidades de porfirinas pelas urinas, em que predomina a coproporfirina, com valores diários que medeiam entre os 100-300 μ g (52-55). Encontram-se ambos os tipos isoméricos, I e III, cuja relação variável, em determinadas circunstâncias patológicas, favorece este último, em percentagens superiores a 50%, e que, nas crianças, chega a elevar-se aos 80-90% (11,54,56-66).

É já bastante vasto o número de condições que se sabe serem determinantes duma excreção urinária aumentada das coproporfirinas (Intoxicações, Hepatopatias, Hemopatias, Avitaminoses, Estados Febris, Doenças Infecciosas, Situações Hipermetabólicas, Dermatoses (11,54,56-66). A obstrução das vias biliares pode ocasionar a subida do teor urinário em CP (11); o rim elimina, de preferência, o coproporfirinogénio, expulsando o pigmento oxidado pelas fezes (59,67-69).

A intoxicação do organismo por várias substâncias (chumbo, álcool, ouro, arsénio, benzeno, barbitúricos, griseofulvina, tetracloreto de carbono e outras) provoca a excessiva eliminação de C_{PIII}, o que também sucede, em muitos casos de anemias aplásticas ou refractárias ao tratamento, originadas por intoxicação química (11,39,70-76). Em contrapartida, em anemias perniciosas, hemolíticas, ferropénicas e em muitas leucémias, ou não há ou existe apenas subida moderada do teor das coproporfirinas urinárias, dentro das relações isoméricas habituais (11,76).

É frequente a ocorrência da coproporfirinúria marcada nas hepatopatias e obstruções biliares simples, dentro dos 50-60% do tipo III (7,59-61,64,77,78).

É habitual, contudo, variar esta proporção entre os isómeros de CP, consoante o tipo de cirrose (11). Assim, na cirrose de Laennec há, quase sempre, predominância do tipo III, ainda que em certas circunstâncias (abstinência de álcool ou sobreposição de anemia hemolítica) essa relação desça até às proporções usuais (61).

A eliminação imoderada de CP III costuma persistir meses ou anos nas cirroses alcoólicas (60), enquanto que no fígado gordo, após um período de dieta adequada e abstinência de álcool, é rápido o retorno aos valores fisiológicos, apesar de persistir a primazia do tipo III das CP (11,78).

Nas cirroses posteriores a hepatites, nas hemocromatoses, ou cirroses idiopáticas, há excreção elevada de CP, dentro dos 50-60% do tipo III (65).

Em compensação, as coproporfirinas eliminadas fisiologicamente pelas fezes, incluem-se no tipo I e aparentam relacionar-se, em regra, com a intensidade da eritropoiese (11,65,78).

Estão registados, no entanto, determinados casos de anemia hemolítica que não se acompanham dum aumento da CP I fecal (76).

São eliminados pelas fezes, em condições fisiológicas, 300-1400 μ g diários, dos quais 70-90% são do tipo I, mesmo quando predomina o tipo I das coproporfirinas urinárias (65,78,79).

Há, indubitavelmente, e apesar disso, determinadas condições patológicas em que predomina a eliminação fecal de CP III (poliomielite aguda) (58).

A urina normal pode conter uroporfirinas e outros tetrapirróis com sete, seis, cinco e três grupos carboxílicos, ordinariamente em concentrações muito baixas (40,53,54,78,80-82). A maioria

das UP filiam-se no tipo I (80); os valores sobem substancialmente nalguns tipos de Porfirias, Hepatopatias e, também, em certos casos de Saturnismo (15,37,39,46,65,78,81,83,84,85) .

A protoporfirina escolhe as vias biliares para ser excretada do organismo, num ritmo de várias centenas de μg diários (7,11,78,87); é muito discutível a sua eliminação pela urina, não obstante ter sido mencionada essa possibilidade por alguns autores (40,88,89)

É provável que uma elevada percentagem de protoporfirina fecal seja de origem exógena, proveniente da hemoglobina e clorofila da dieta ou de hemorragias intestinais (7,87,91); os microrganismos da flora intestinal são responsáveis, em parte, por esta degradação em protoporfirina (7,11,20,79,92).

A restante PP fecal representa o pigmento oriundo duma fonte endógena, e que alcança o tubo digestivo pela bile (11,15,91).

Revelam-se, por vezes, outras porfirinas adicionais, possivelmente derivadas da protoporfirina pela acção redutora das bactérias da flora intestinal (deutero-, e mesoporfirinas) (15,79,92,93).

Escasseiam os dados referentes às concentrações das porfirinas livres nos tecidos normais humanos, com excepção das porfirinas eritrocitárias (40,76,94-110). Sabe-se, com efeito, que os eritrocitos circulantes transportam pequenas quantidades de coproporfirina (escassos $\mu\text{g}/100$ ml de eritrocitos), em que prevalecem os isómeros III (94,96). Os estudos efectuados, em anemias humanas e experimentais (com fenilhidrazina), não só confirmaram este facto, como, ainda revelaram a existência duma correlação significativa, entre a percentagem de reticulocitos e as coproporfirinas eritrocitárias circulantes (76,96). Assim, o teor da CP eritrocitária serve como um índice do estímulo da síntese (efectiva ou bloqueada) da hemoglobina e é, quase sempre, paralelo à proporção de reticulocitos (11). Podem encontrar-se, no entanto, valores elevados para as CP eritrocitárias, a par duma taxa reticulocitária normal, o que reflecte a presença dum bloqueio ou inibição da síntese hemoglobínica, como acontece no Saturnismo (36,111); a Porfíria Eritropoiética constitui outra excepção (11,46).

Nestes requisitos, em que há associação dum estímulo e bloqueio da eritropoiese (como sucede sob a influência tóxica do chumbo), é frequente surgirem taxas muito elevadas de UP quer na medula óssea quer excretadas pela urina, em regra do tipo I. Podemos pensar que este metal intervém entre o UPG e o CPG, na série I, enquanto a sua acção incide, na série III, entre o CPG e a PP, predominantemente (11,96).

A concentração de PP eritrocitária (cujos valores habituais oscilam entre 15-60 $\mu\text{g}/100$ ml de eritrocitos) relaciona-se, em primeiro lugar, com o metabolismo do ferro (6,11,40,94,108,109). Assim, todas as circunstâncias que diminuem a eficácia ou utilização deste metal na síntese do heme (Infecções, Carências Férricas, Saturnismo), são responsáveis por um teor elevado das protoporfirinas nos glóbulos vermelhos (11,40,109,111).

Como estas porfirinas dicarboxílicas estão electivamente localizadas nos eritrocitos jovens, qualquer estímulo eritropoiético aumenta a sua concentração (11,37,45,99,108); para mais, as reticulocitoses súbitas podem ser a causa de deficiências relativas em ferro (11). Em determinadas situações – anemias ferropénicas ou perniciosas (com reticulocitose induzida recentemente com a administração de vit. B₁₂) – deixa de existir aquela correlação entre as PP eritrocitárias e a percentagem de reticulocitos, o que foi imputado à existência de formas maturativas intermédias, entre os reticulocitos e os eritrocitos adultos que veiculam aquelas porfirinas (11,76,112).

3 – ACÇÃO FARMACOLÓGICA DAS PORFIRINAS E PRECURSORES

Tem fracassado a maioria das tentativas que procuram demonstrar a existência duma

correlação entre o teor do organismo em porfirinas e precursores e os múltiplos sintomas que lhes têm sido atribuídos: acção foto-sensibilizante, efeitos vasculares, cardíacos, intestinais, metabólicos, neurovegetativos e endócrinos (30,70,115,116).

Com efeito, nem a administração de intermediários porfirínicos (no estado puro) a homens e animais (27,3,0,113,115) nem a produção excessiva de algumas porfirinas ou precursores no decurso de Porfírias (118) origina manifestações neurológicas, intestinais, vasculares ou outras (46,113,114,118,119).

A única excepção afigura-se ser o efeito cutâneo, sobre o qual surgiu viva controvérsia (15,70,120). Na realidade, não obstante a acção fotossensibilizante das porfirinas parecer relacionar-se com a fluorescência que lhes é típica, na banda de Soret (121-123), não se conseguiu reproduzir, inicialmente, em doentes com Porfírias Cutâneas, a hipersensibilidade da pele às radiações correspondentes aos comprimentos de onda de absorção das porfirinas (120,124).

Posteriormente, graças à aplicação duma fonte luminosa e dum monocromador, restritivos do espectro de acção a uma faixa estreita nos 400 m μ , alcançaram-se os sintomas e sinais característicos da fotossensibilidade cutânea daquelas porfirinas (120-122,125-128): sensações de picadas, prurido ou queimadura, logo associados a ligeiro eritema; este progride nas primeiras horas e surge edema na região.

Todo este quadro é, afinal, semelhante ao das queimaduras solares, diferindo apenas em que, nestas, os efeitos são gerados pela luz ultravioleta na região dos 300 m μ . É possível a ocorrência posterior de vesículas, equimoses e atrofia cutânea (120).

Julga-se que as porfirinas existentes na pele sejam o ponto de partida de reacções fotocatalíticas, responsáveis pela síntese dum mediador daquela expressão cutânea (117-120,123,127,129-131).

Por outro lado, enquanto que a administração do ALA a seres humanos e ratos ocasiona hipersensibilidade à luz ultravioleta (27,30,114), os doentes com Porfíria Aguda Intermitente, com grandes quantidades de precursores das porfirinas no fígado ou excretadas na urina, não patenteiam fotossensibilidade, na sua grande maioria (15,46,50,132,133).

4 – PORFÍRIA E PORFIRINÚRIA

Não podemos deixar de mencionar a larga polémica mantida, desde há muito entre dois grupos distintos de autores, sobre a definição de Porfíria, cujo significado ainda não é suficientemente claro (6,11,15,20,24,46,70,113).

Na realidade, enquanto uns entendem a restringir este termo às doenças hereditárias, constitucionais (as anomalias adquiridas do metabolismo das porfirinas seriam englobadas no grupo das porfirinúrias) (133,134), outros investigadores incluem nas Porfírias não só, as alterações de carácter genético como ainda, todas as adquiridas, desde que sejam guarnecidas de sintomas apropriados (as Porfirinúrias seriam firmadas, unicamente, pelas aberrações bioquímicas daquele metabolismo, secundárias, e acessórias, a qualquer causa patológica) (11,46,132,135,136).

Reacendeu-se a discussão em 1956, quando foi descrito em três províncias turcas o aparecimento, quase epidémico, dum síndrome sobreponível, pelas suas características, às Porfírias, motivado pela ingestão dum fungicida utilizado no tratamento do trigo (137,139).

As experiências realizadas, em animais, puseram em evidência a forte perturbação causada por aquele agente, o hexoclorobenzene, na biossíntese das porfirinas (140,141).

Assim, enquanto alguns autores classificam este quadro como uma porfirinúria tóxica (134), a afecção passou a ser conhecida, por outros, como a Porfíria Turca (15,46,137).

As anomalias genéticas do metabolismo das porfirinas são, frequentemente, latentes (24). Deste

modo, é importante distinguir as Porfírias manifestas das latentes. Esta latência pode ser clínica (quando ocorre excreção patológica das porfirinas e/ou de precursores em indivíduos aparentemente saudáveis) ou química (quando o indivíduo, sendo clínica e bioquimicamente normal, pertence a famílias portadoras do gene da doença) (15,20,40,134,145,147).

É difícil, por vezes, não confundir as Porfírias Hereditárias das Adquiridas (19,20,72,143); assim, uma das que sejam aparentemente adquiridas pode resumir-se, afinal, à manifestação dum estado de latência precipitado por qualquer acção agressora (146-149). Por outro lado, as Porfírias Hereditárias podem ser manifestas num único indivíduo e latentes para todos os seus familiares (11,37,132).

Foi mesmo sugerida a coexistência de um factor genético na Porfíria Turca (139).

Portanto, quer as Porfírias Hereditárias quer as Adquiridas, aparentam ser influenciadas pelo meio ambiente e, em certo grau, por elementos genéticos (139).

5 – CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS GERAIS

Para o diagnóstico diferencial das Porfírias há necessidade de lançar mão de três características básicas: clínicas, bioquímicas e genéticas.

Um dos problemas levantados diz respeito à escolha dos parâmetros bioquímicos.

Desta sorte, são importantes, em princípio, todos os metabolitos intermediários de biossíntese do heme, quantitativamente determináveis nos meios em que se encontram.

Como já dissemos, as porfirinas dicarboxílicas excretam-se pelas fezes e são determináveis no sangue: só episodicamente foram reveladas na urina.

As uroporfirinas eliminam-se pelas urinas e, ocasionalmente, pelas fezes; surgem, por vezes, nos eritrocitos, em concentrações apreciáveis (85,150-157).

As coproporfirinas doseiam-se nas urinas (sob a forma oxidada), fezes e sangue.

O ALA é eliminado pela urina e é doseável no plasma, enquanto que o PBG é, principalmente, naquele meio; este monopirrol, em urinas ácidas e em repouso, condensa-se, em regra, em porfirinas.

A elevada excreção urinária destes precursores sugere a presença duma Porfíria Hepática (2,6,11,15,20,40,46,70,78,113,114,134,158,159), apesar de nem sempre estar alterada em todos os seus tipos, como na Porfíria Variegata (P.V.) (4,20,22,25) e Coproporfíria Hereditária (C.H.) (46,60,161,163).

Não obstante haver excepções, os valores excessivamente elevados na urina, do ALA e PBG, são elementos preciosos para o diagnóstico duma agudização na Porfíria Aguda Intermitente (P.A.I.) (18,133,134,145, 149,164-176); mencionaram-se casos manifestos da doença, com valores normais de ALA e PBG, em presença de paralisias neurológicas (19,40,177).

É próprio dos portadores do gene P.A.I., em fase latente da doença eliminarem ALA e, principalmente, PGB, em teores urinários excessivos (11,15,16,134,164,178,179).

Nas crises agudas de Porfíria Variegata surgem, também, concentrações urinárias muito elevadas daqueles precursores que, em contrapartida, caem verticalmente, quando aquelas terminam (4,20,23,25,180).

Todavia não nos é possível estabelecer relações entre a intensidade da agudização da P.A.I. e as taxas, de ALA e PBG, eliminadas (164,168).

O doseamento das porfirinas fecais toma grande importância no diagnóstico diferencial entre a P.A.I. e as restantes Porfírias Hepáticas, a P.V. em particular; em vista disso, se forem normais os valores das porfirinas fecais num indivíduo com agudização Porfírica, é provável que estejamos em presença de P.A.I.; na P.V., quer as CP quer as PP (e, por vezes, as UP), são muito superiores às taxas fisiológicas. Estas características mantêm-se constantes, em regra, na fase latente da

doença (7,20,23,180-189).

Na C.H., eliminam-se teores elevados de CP (isómero III) pelas matérias fecais, onde faltam, permanentemente, níveis excessivos de protoporfirina (46,161-163).

Nesta forma de Porfíria em que os sintomas, já de si, escasseiam, surgem, esporadicamente, eliminações fracas de ALA e PBG, pela urina.

A Porfíria Cutânea Tarda (P.C.T.) é uma entidade patológica ainda mal definida, hereditária ou não, frequentemente latente (11,113,132, 134,158,190-197).

Apresenta perdas urinárias importantes de porfirinas: predominam as uro- sobre as copro- e revelam-se (no tipo adquirido) porfirinas heptacarboxílicas (11,22,23,65,198); é elevada a taxa porfirínica nas matérias fecais (22,182,199,200).

Estes dados bioquímicos, apreciados em conjunto com as manifestações cutâneas típicas, dificultam a destrição deste quadro da Porfíria Congénita Eritropoiética (P.C.E.); quer nas urinas normais quer nas dos doentes com esta forma de Porfíria, prevalecem as formas reduzidas de porfirinas (porfirinogénios) (24).

Se os ésteres cristalizados das porfirinas, preparados a partir de extractos ou excretas, pertencerem ao tipo I, estamos face a face com a P.C.E., o que não impede a existência de importantes quantidades do isómero I, da UP urinária, nas Porfírias Hepáticas (11,83,84).

Também, ao passo que a P.C.T. escolhe, de preferência, as idades adultas para se declarar, as manifestações cutâneas da P.C.E. surgem precocemente na vida extra-uterina; todavia, estes grupos etários jovens não detêm o exclusivo desta doença, pois que têm sido descritas P.C.T. em doentes com pouca idade (201).

Se houver ausência de porfirinúria, num caso clinicamente suspeito de ser uma Porfíria Cutânea Tarda, devemos pesquisar as porfirinas eritrocitárias, para excluir uma provável P.E., cujo estudo, em famílias, permite detectar estados de latência (24,37,202-204).

Encontramos, habitualmente, aumento notável das protoporfirinas fecais nesta Porfíria, não obstante a sua ausência não ter carácter eliminatório para o diagnóstico diferencial (205-208).

BIBLIOGRAFIA

1. MARTINS E SILVA J.A. - *Rev. Ciências Méd.* (Univ. L. Marq.) 5: (série B): 109, 1970.
2. HAEGER-ARONSEN B. - *Lancet* II : 666, 1958.
3. MAUZERALL D., GRANICK S. - *J. Biol Chem.* 219: 435, 1956.
4. DEAN G., BARNES H.D. - *S. Af. Med. J.* 33: 274, 1959.
5. MALOOL Y D.A., HIGHTOWER N.C.Jr. - *J. Lab. Clin. Med.* 59: 568, 1962.
6. GAJDOS A. - In «*Medicine et Biochemie*». Masson et Cie (ed.), Paris, 1967.
7. EALES L., LEVEY M.J., SWEENEY G.D. - *S. Af. Med. J.* 40 : 63, 1966.
8. PETERS H.A., WOODS S., EICHMAN P.L., REEVE H.H. - *Ann. Int. Med.* 47: 889, 1957.
9. STICH W. - *Klin. Wsch.* 36: 386, 1958.
10. HAEGER-ARONSEN B. - *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 9: 211, 1957.
11. WATSON C.J. - In «*Diseases of Metabolism*», Duncan, G. (ed.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1964.
12. HAEGER-ARONSEN B. - *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 12 (supl 47), 1960.
13. DELWAID P., HEUGHEM C., NOIRFALISE A. - *Ann. Biol Clin.* 26: 987, 1968.
14. DAGG H., GOLDBERG A., LOCHHEAD A., SMITH J.A. - *Quart. J. Med.* 34: 163, 1965.
15. SCHMID R. - In «*Metabolic Basis of Inherited Diseases*», J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden e D. S. Fredricksan (ed.), McGraw-Hill, New York, 1966.
16. JACKSON C.E., BLOCK W.D. - *J. Lab. Clin. Med.* 62: 887, 1963.
17. LUDWIG G.D., EPSTEIN, L.S. - *Ann. Int. Med.* 55: 81, 1961.
18. MAHOOD W.H., KILLOUGH J.H. - *Ann. Int. Med.* 64: 259, 1966.
19. WITH T.K. - *Z.f. Klin. Chem.* 1: 134, 1963.

20. DEAN G. - In «*The Porphyrins*», Pitman Medical Publ. Co., London, 1963.
21. DEAN G., BARNES H.D. - *Brit. Med. J.* 11: 89, 1955.
22. EALES L. - *S. Af. J. Lab. Clin. Med.* 9: 151, 1963.
23. SWEENEY G.D. - *S. Af. J. Lab. Clin. Med.* 9: 182, 1963.
24. WITH T.K. - *Clin. Biochem.* 1: 224, 1968.
25. HAMMSTRÖM B., HAEGER-ARONSEN B., WALDENSTROM J., HYSING B., MOLANDER J. - *Brit. Med. J.* 4: 449, 1967.
26. BERLIN N.I., NEUBERGER A., SCOTT J.J. - *Biochem. J.* 64 : 80, 1956.
27. BERLIN N.I., NEUBERGER A., SCOTT J.J. - *Biochem. J.* 64: 90, 1956.
28. GRANICK S., VAN DER SCHRIECK H.G. - *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 88 : 270, 1955.
29. SHEMIN D. - In «*Porphyrin Biosynthesis and Metabolism*», Ciba Foundation, Churchill, London, 1955.
30. YAMAMOTO T., SCANDERBERG J., ZIPURSKY A., ISRAELS L.G. *J. Clin. Invest.* 44: 31, 1965.
31. SCHWARTZ S., IBRAHIM G.W., WATSON C.J. - *J. Lab. Clin. Med.* 64 : 1003, 1964.
32. SCHWARTZ S., CARDINAL R. - *Fed. Proc.* 24: 485, 1965.
33. IBRAHIM G.W., SCHWARTZ S., WATSON C. J. - *Metabolism* 15: 1120, 1966.
34. IBRAHIM G.W., WATSON C.J. - *Proc. Soc. Exp. Biol Med.* 127: 890, 1968.
35. ROBINSON S.H. - *J. Lab. Clin. Med.* 73: 668, 1969.
36. HEIMEYER L., CLOTTEN R., HEILMEYER L., Jr. - In «*Disturbances in Heme Synthesis*», W. H. Seegers (ed.), Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1966.
37. MARTINS e SILVA J.A., PALMA CARLOS A., PALMA CARLOS M.L., PEREIRA e SILVA J. - *Medicina Universal* 11: 353, 1967.
38. GOLDBERG A. - *Sem. in Hematology* 5: 424, 1968.
39. SCHWARTZ S., BERG M., BOSSENMAIER I., DINSMORE A. - In «*Methods of Biochemical Analysis*», vol. VIII, Glick (ed.), Interscience Publishers, Inc., New York, 1960.
40. WITH T.K. - *Lancet* II: 485, 1961.
41. WALDENSTROM J., HAEGER-ARONSEN B. - *Ann. Int. Med.* 53: 286, 1960.
42. WATSON C.J. - *Arch. Int. Med.* 93: 643, 1954.
43. WATSON C.J., TADDEINI L., BOSSENMAIER J. - *J. Am. Med. Ass.* 190: 501, 1964.
44. WATSON C.J., BOSSENMAIER I., CARDINAL R. - *J. Am. Med. Ass.* 175: 1087, 1961.
45. TADDEINI L., WATSON C.J. - *Sem. in Hematology* 5: 335, 1968.
46. GOLDBERG A. - *Biochem. J.* 59: 37, 1955.
47. DRESEL E.I.B., FALK J.E. - *Biochem. J.* 63: 72, 1953.
48. SCHMID R., SCHWARTZ S. - In «*Porphyrin Biosynthesis and Metabolism*», Ciba Foundation, Churchill, London, 1955.
49. SCHMID R., SCHWARTZ S., WATSON C. J. - *Arch. Int. Med.* 93: 167, 1954.
50. FISCHER H., ORTH H. - In «*Die Chemie des Pyrrols*», Bd. II, Akad. Verlagsgesellsch, Leipzig, 1937 (cit. em I e 12).
51. ZIEVE L., HILL E., SCHWARTZ S., WATSON C.J. - *Lab. Clin. Med.* 41: 663, 1953.
52. EALES L., SAUNDERS S.J.-S. *Af. J. Clin. Med.* 8: 127, 1963.
53. COMFORT A., MOORE H., WEATHERALL M. - *Biochem. J.* 58: 177, 1954.
54. GOLDBERG A., SMITH J.A., LOCHHEAD A.C. - *Brit. Med. J.* 1: 1270, 1963.
55. WATSON C.J. - *J. Clin. Invest.* 14: 106, 1935.
56. WATSON C.J. - *Physiol. Rev.* 22: 478, 1947.
57. WATSON C.J., SCHULZE W.M., HAWKINSON V., BAKER A.B. - *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 64: 73, 1947.
58. WATSON C.J., HAWKINSON V., CAPPS R.B., RAPPAPORT E.M. - *J. Clin. Invest.* 28: 621, 1949.
59. WATSON C.J., SUTHERLAND D., HAWKINSON V. - *J. Lab. Clin. Med.* 37: 8, 1951.
60. AZIZ M.A., SCHWARTZ S., WATSON C.J. - *J. Lab. Clin. Med.* 63: 596, 1964.
61. KOSKELO P., HEIKKILÄ, J. - *Acta Med. Scand.* 178: 68, 1965.
62. KOSKELO P., EISALO A., TOINOVEN I. - *Brit. Med. J.* I: 652, 1966.
63. KOSKELO P., TOINOVEN I. - *Acta Obst. Gynec. Scand.* 47: 292, 1968.

64. RIMINGTON C. - *S. Af. J. Lab. Clin. Med.* 9: 255, 1963.
65. ALDRICH R.A., LABBE R.F., TALMAN E.L. - *Am. J. Med. Sc.* 230: 675, 1955.
66. HOFFBAUER F.W., WATSON C.J., SCHWARTZ S. - *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 83: 238, 1953.
67. SANO S., RIMINGTON C. - *Biochem. J.* 86: 203, 1963.
68. WATSON C.J., PIMENTA DE MELLO R., SCHWARTZ S., HAWKINSON, V., BOSSENMAIER I. - *J. Lab. Clin. Med.* 37: 831, 1951.
69. BÉNARD H., GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. - «*Porphyries, Étude Clinique et Biologique*», J. Baillière et Fils (eds.), Paris, 1958.
70. DE MATTEIS F. - *Pharm. Rev.* 19: 523, 1967.
71. DE MATTEIS F. - *Sem. in Hematology* 5: 409, 1968.
72. FELSHER B.F., REDEKER A.G. - *Medicine* 46: 217, 1967.
73. RIMINGTON C., MORGAN P.N., NICHOLLS K., EVERALL J.D., DA VIES R.R. - *Lancet* II: 318, 1963.
74. SUTHERLAND D., WATSON C.J. - *J. Lab. Clin. Med.* 37: 22, 1951.
75. WATSON C.J. - *Arch. Int. Med.* 99: 323, 1957.
76. NESBITT S., SNELL A.M. - *Arch. Int. Med.* 69: 573, 1942.
77. TSCHUDY D.P. - In «*Laboratory Diagnosis of Liver Diseases*», F. W. Sunderman e F. W. Sunderman, Jr. (Ced.), Warren H. Green, Inc., S. Lous, 1968.
78. ENGLAND M.T., COTTON V., FRENCH J.M. - *Clin. Sc.* 22: 447, 1962.
79. LOCKWOOD W.H., BLOOMFIELD B. - *Austr. J. Exp. Biol. Med. Sc.* 32: 733, 1954.
80. WITH T.K., PETERSEN H.C.A. - *Lancet* 11: 1148, 1954.
81. NICHOLAS R.E.H., RIMINGTON C. - *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1: 12, 1949.
82. WATSON C.J., SCHWARTZ S., HAWKINSON V. - *J. Biol. Chem.* 157: 345, 1945.
83. GRINSTEIN M., SCHWARTZ S., WATSON C.J. - *J. Biol. Chem.* 157: 323, 1945.
84. VARADI S. - *Brit. J. Haemat.* 4: 270, 1958.
85. RIMINGTON C., MILES P.A. - *Biochem. J.* 50: 202, 1951.
86. WATSON C.J. - *J. Clin. Invest.* 16: 383, 1937.
87. SCHLENKER F.S., KITCHELL C.L. - *Tech. Bull. Registry. Med. Technologists* 28: 101, 1958.
88. WATSON C.J. - *J. Clin. Invest.* 15: 327, 1936.
89. BARNES H.D. - *S. Af. Med. J.* 32: 680, 1958.
90. HOLT G., RIMINGTON C., TATE B.C., THOMAS G. - *Quat. J. Med.* 27: 1, 1958.
91. BARNES H.D. - *S. Af. J. Lab. Clin. Med.* 5: 177, 1963.
92. FRENCH J.M., ENGLAND M.T., LINES J., THONGER E. - *Arch. Biochem. Biophys.* 107: 404, 1964.
93. SCHWARTZ S., WIKOFF H.M. - *J. Biol. Chem.* 194: 563, 1952.
94. CARTWRIGHT G.T., HUGULEY C.M.Jr., ASHENBRUCKER H., FAY J., WINTROBE M.M. - *Blood* 3: 501, 1948.
95. WATSON C.J. - *Arch. Int. Med.* 86: 797, 1950. 97.
96. KRAMMER A. - *Blood* 9: 183, 1954.
97. NEVE RA., ALDRICH RA. - *Pediatrics* 15: 553, 1955.
98. HEILMEYER L., CLOTTEN R - *Pan. Med.* 4: 350, 1962.
99. MERWE L. Van Der., FINDLA Y G.H. - *S. At. Med. Sc.* 30: 49, 1965.
100. LEE G.R. - *Blood* 27: 557, 1966.
101. DOSS M. - *Zeits. Klin. Chem. Klin. Biochem.* 6: 383, 1968.
102. KOSKELO P., TOINOVEN I. - *Clin. Chim. Acta* 21: 291, 1968.
103. MARTINS e SILVA J. A. - *Tese de Licenciatura*, Lisboa, 1967.
104. PALMA CARLOS A., PALMA CARLOS M.L., MARTINS E SILVA J.A., PEREIRA e SILVA J. - *J. do Médico* 63: 605, 1967.
105. PALMA CARLOS A., PALMA CARLOS M.L., DUCLA SOARES A., LOURENÇO M.G., MARTINS e SILVA J.A., PEREIRA e SILVA J. - *Arquivos Portugueses de Bioquímica* IX: 287, 1967.
106. LOURENÇO M.G. - *Tese de Licenciatura*, Lisboa, 1967.
107. PALMA CARLOS A. - *Med. Universal* 10: 787, 1967.

108. PALMA CARLOS M.L., PALMA CARLOS A.G., MACHADO CAETANO, J., GERALDES M.J., DUCLA SOARES A. - *O Médico* 853, 1968.
109. RIMINGTON C., KENNEDY G.Y. - In «*Comprehensive Biochemistry*», vol. IV, M. Florkin e H. S. Mason (ed.), Academic Press, New York, 1962.
110. SCHMID R, SCHWARTZ S., WATSON C. J. - *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 75: 705, 1950.
111. WATSON C.J., GRINSTEIN M., HAWKINSON V. - *J. Clin. Invest.* 23: 69, 1964.
112. GOLDBERG A., RIMINGTON C. - «*Diseases of Porphyrin Metabolism*», Charles C. Thomas (ed.), Springfield, III, 1962.
113. JARRET A., RIMINGTON C., WILLOUGHBY D.A. - *Lancet* I: 125, 1956.
114. GOLDBERG A., PATON W.D. M., THOMPSON J.W.-*Brit. J. Pharmac.* 9: 91, 1954.
115. GOLDBERG A., RIMINGTON C. - *Lancet* II: 172, 1954.
116. BURNETT J., W., PATHAK M.A. - *N. Eng. J. Med.* 208: 1203, 1963.
117. GIBSON J.B., GOLDBERG A. - *J. Path. Bact.* 71: 495, 1956.
118. GRAY C.H. - In «*Biochemical Disorders in Human Disease*», Academic Press, N. Y., 1957.
119. MAGNUS I.A. - *Sem. in Hematology* 5: 380, 1968.
120. MAGNUS I.A., PORTER A.D., RIMINGTON C. - *Lancet* I: 912, 1950.
121. MAGNUS I.A. - *S. At. J. Lab. Clin. Med.* 9: 238, 1963.
122. RUNGE W., WATSON C.J. - *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 109: 809, 1962.
123. BLUM H.F., HARDGRAVE L.E. - *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 34: 613, 1936.
124. HOLTI G., MAGNUS LA., RIMINGTON C. - *Brit. J. Dermat.* 75: 225, 1963.
125. GORDON W. - *S. Af. J. Lab. Clin. Med.* 9: 245, 1963.
126. RIMINGTON C., MAGNUS LA., RYAN E.A., CRIPPS D.J. - *Quart. Med.* 36: 29, 1967.
127. NOZICKOVÁ-NOVOTNÁ M., KRAUS B., JANOUSEK V. -*Lancet* I: 697, 1968.
128. PATHAK M.A., BURNETT J.W. - *J. Inv. Dermat.* 43: 119, 1964.
129. PATHAK M.A., BURNETT J.W. - *J. Inv. Dermat.* 43: 421, 1964.
130. REDEKER A.G., BRONOW RS., STERLING RE.-*S. Af. J. Lab. Clin. Med.* 9: 235, 1963.
131. WATSON C.J. - *N. Engl. J. Med.* 263: 1205, 1960.
132. WALDENSTROM J. - *Am. J. Med.* 22: 758, 1957.
133. WALDENSTROM J., HAEGER-ARONSEN B. - In «*Progress in Medical Genetics*», A. G. Steinberg e A. G. Bearn (ed.), Grune e Stratton, New York, 1967.
134. GAJDOS A. - *Presse Medicale* 24: 1229, 1963.
135. BÉNARD H., GAJDOS A. - *Encyc. Med.-Chir.* 1050, C. T., 10, 1965.
136. SCHMID R - *N. Engl. J. Med.* 263: 397, 1960.
137. CAM C., NIGOGOSYAM G. - *J. Am. Med. Ass.* 183: 88, 1963.
138. DOGRAMACI I.- *Adv. Pediat.* 13: 11, 1964.
139. DE MATTEIS F., PRIOR B.E., RIMINGTON C. -*Nature* 191: 363, 1961.
140. OCKNER P.K., SCHMID R - *Nature* 189: 499, 1961.
141. GALAMBOS J.T. - *Am. J. Med.* 25: 315, 1958.
142. DEAN G. - *Brit. Med. Bull.* 25: 48, 1969.
143. WATSON C.J. - *Brit. Med. J.* I: 313, 1968.
144. GOLDBERG A. - *Quart. J. Med.* 110: 183, 1959.
145. BECKER F.T. - *Arch. Dermat.* 92: 252, 1965.
146. COPEMAN P.W.M., CRIPPS D.J, SUMMERLY R - *Brit. Med. J.* I : 461, 1966.
147. EALES L. - *Anesthesiology* 27: 703, 1966.
148. EALES L. - *S. Af. Med. J.* 41: 566, 1967.
149. HAINING RG., COWGER M.L., SHURTLEFF D.B., LABBE RF. - *Am. J. Med.* 45: 624, 1968.
150. ALDRICH RA., HAWKINSON V., GRINSTEIN M., WATSON C.J. *Blood* 6: 685, 1951.
151. ROSENTHAL LM., LIPTON E.L., ASROW F. - *Pediatrics* 15: 663, 1955.
152. WATSON C.J., SCHWARTZ S. - *Trans. Ass. Am. Phys.* 71: 196, 1958.
153. HAINING RG., LABBÉ RF., COWGER M.L. - *Clin. Res.* 15: 131, 1967.

154. HEILMEYER L. - *Germ. Med. Monthly* 9: 133, 1964.
155. KAUFMAN B.M., VICKERS H.R., RAYNE J., RYAN T.J. - *Brit. J. Dermat.* 79: 210, 1967.
156. WATSON C.J., BOSSENMAIER L., CARDINAL R - *Zeits. Klin. Chem. Klin. Biochem.* 7: 119, 1969.
157. EALES L. - *Am. Rev. Med.* 12: 251, 1961.
158. MARKS G.S. - *Heme and Chlorophyll*, D. Van Nostrand Co. Ltd., London, 1969.
159. RIMINGTON C. - *Intern. Symp. Mediz. Univ. Freib.*, Stuttgart, 1965, p. 79.
160. CONNON J.J., TURKINGTON V. - *Lancet* II: 263, 1968.
161. GOLDBERG A. - *Intern. Symp. on the Normal and Pathologic Metab. of Porphyrin*, Minerva Med., Saint Vincent, Italia, 1966, p. 34.
162. HAEGER-ARONSEN B., STATHERS G., SWAHN G. - *Ann. Int. Med.* 69: 221, 1968.
163. ACKNER B.G., COOPER J.E., GRAY C.H., KELLY M., NICHOLSON D.C. - *Lancet* I: 1256, 1961.
164. CURNOW D.H., MORGAN E.H., SARFETY G.A. - *Austr. Ann. Med.* 8: 267, 1959.
165. EALES, L. e LINDER, G. E. - *S. Af. Med. J.* 36: 284, 1962.
166. GARCIN R. - *Bull. Mém. Soc. Hôp.* 115: 1089, 1964.
167. GRAY C.H. - *Acta Med. Scand.* 179 (sup. 445) :41,1966.
168. JAMAIN B., PESTEL M., GUYOT P. - *Bull. Fed. Soc. Gynéc. Obstet.* 18: 13, 1966.
169. JAMES G.W., RUDOLPH S.G., BBOT L.D.-J. *Lab. Clin. Med.* 58: 437, 1961.
170. KELÉNYI G., ARATO G., BUDA V., ORBAN S. - *Lancet* I: 434, 1960.
171. KNUDSEN K.B., SPARBUG M., LECOCQ F. - *N. Engl. J. Med.* 277: 350, 1967.
172. LYON L.J. - *N. Y. State Journal Med.* 68: 2441, 1968.
173. PERLROTH M.G., TSCHUDY D.P., MARVER H.S., BERARD C.W., ZIEGEL R.F., RECHCIGL M., COLLINS A. - *Am. J. Med.* 41: 149, 1966.
174. SALOKANNEL J., KHEN K. - *Acta Obst. Gynec. Scand.* 48: 1, 1969.
175. ST.-HILAIRE M., LANGEVIN H. - *L'Union Méd.* 97: 1266, 1968.
176. HAMFELT A., WETTERBERG L. - *Lancet* I: 50, 1968.
177. THIELE S., WITH T.K. - *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 16: 465, 1964.
178. WHITAKER S.R.F. - *Lancet* I: 547, 1956.
179. EALES L., DOWDLE E.B., SAUNDERS S.J., SWEENEY G.D. - *S. Af. Med. J.* 37: 100, 1963.
180. SWEENEY G.D., EALES L. - *S. Af. Med. J.* 36: 1039, 1962.
181. SWEENEY G.D., EALES L. - *S. Af. J. Lab. Clin. Med.* 9: 81, 1963.
182. EALES L., DOWDLE E.B., LEVEY M.J., SWEENEY G.D. - *S. Af. Med. J.* 40: 380, 1966.
183. SMITH S.G., BELCHER R.V., MAHLER R., YUDKIN J. - *Biochem. J.* 110: 15P, 1968.
184. SMITH S.G., BELCHER R.V., MAHLER R., YUDKIN J. - *Clin. Chim. Acta* 23: 241, 1969.
185. TSCHUDY D.P. - *J. Am. Med. Ass.* 191: 718, 1965.
186. BARNES H.D. - *S. Af. Med. J.* 32: 680, 1958.
187. HAEGER-ARONSEN B. - *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 14: 397, 1962.
188. WETTERBERG L., HAEGER-ARONSEN B., STATHERS G. - *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 22: 131, 1968.
189. THEOLOGIDES A., KENNEDY B.J., WATSON C.J. - *Metabolism* 13: 391, 1964.
190. ZIMMERMAN T.S., MCMILLIN J.M., WATSON C.J. - *Arch. Int. Med.* 118: 229, 1966.
191. ZIPRKOWSKI L., KRAKOWSKI A., CRISPIN M., SVEINBERG A. - *Israel J. Med. Sc.* 2: 538, 1966.
192. VAIL J.F. - *J. Am. Med. Ass.* 201: 671, 1967.
193. TEN EYCK F.W., MARTIN W.J., BRUNSTING L.A., KERNOHAN J.W. - *Proc. Mayo Clin.* 35: 202, 1960.
194. STRICKLAND G.T. - *Am. J. Gastr.* 50: 202, 1968.
195. KYLE R.A., DAMESHEK W. - *Blood* 23: 776, 1964.
196. FELSHER B.F., REDEKER A.G. - *Medicine* 45: 575, 1966.
197. HERBERT F.K. - *Clin. Chim. Acta* 13: 19, 1966.
198. EALES L. - *S. Af. J. Lab. Clin. Med.* 6: 63, 1960.
199. WALDENSTROM J., HAEGER-ARONSEN B. - *Brit. Med. J.* II: 272, 1963.
200. BARNES H.D., FROOTKO J., PARNELL J.L. - *S. Af. Med. J.* 31: 342, 1957.

201. MAGNUS LA., JARRET A., PRANKERD T.A.J., RIMINGTON C. - *Lancet* II: 448, 1961.
202. PORTER S., LOWE B.A. - *Blood* 22: 521, 1963.
203. KAPLOWITZ N., JAVITT N., HARBER L.C. - *N. Engl. J. Med.* 278: 1077, 1968.
204. REDEKER A.G., STERLING R.E. - *Lancet* I: 1449, 1964.
205. REDEKER A.G., STERLING R.E. - *Arch. Int. Med.* 121: 446, 1968.
206. COOENLY J.F., CREUTZFELDT W. - *Lancet* II: 245, 1965.
207. DONALDSON E.M., DONALDSON A.D., RIMINGTON C. - *Brit. Med., J*, I: 659, 1967.

III – PORFÍRIAS

INTRODUÇÃO

A descrição do primeiro caso de Porfíria humana, apresentada nos fins do século passado (1), veio chamar a atenção sobre um novo problema patológico, posteriormente incluído nos erros hereditários do metabolismo.

Com o advento dos isótopos radioactivos integraram-se, nos últimos vinte anos, todas as anteriores descobertas químicas sobre as porfirinas, numa cadeia metabólica clara e precisa de cuja regulação deficiente nascem anomalias bioquímicas, com ou sem repercussão clínica.

NOMENCLATURA

A anterior revisão (2,3) das vias metabólicas normais da biossíntese do heme e mecanismos reguladores que têm vindo a ser propostos, fornece-nos a base para a compreensão de perturbações, bioquímicas e funcionais apresentadas por determinados grupos de indivíduos.

Estes desvios, quase sempre de carácter genético, têm sido relacionados com alguns enzimas da biossíntese do heme. Por aberrações várias surgem excreções, depósitos ou níveis circulantes alterados das porfirinas e seus precursores.

Os investigadores que estudaram inicialmente este assunto, ao reconhecerem a grande semelhança entre um artefacto químico produzido pelo ácido sulfúrico na hemoglobina – conhecido por hematoporfirina (4,5) – e as porfirinas abundantemente excretadas pela urina de alguns doentes, cunharam o nome de Hematoporfíria (6).

Ao surgirem diferenças nos padrões clínicos e bioquímicos apresentados pelos doentes (7-14), substituiu-se aquele termo por outros dois – Porfírias e Porfirinúrias – cujo significado foi dado anteriormente (2,3).

Günther estabeleceu a primeira classificação das Porfírias, dividindo-as, consoante as suas características clínicas, nas formas Aguda (tóxica e idiopática), Crónica e Congénita:

Na forma Congénita foram englobados todos os casos que apresentavam fotossensibilidade desde a infância.

Na Porfíria Crónica incluiu todos os doentes cujos sintomas surgiam na idade adulta.

Como a forma Crónica era, também, de tendência hereditária e, como a fotossensibilidade da Congénita e as crises abdominais agudas de Porfíria Aguda podiam ser consideradas, afinal, como manifestações crónicas, a classificação proposta acabou por ser revista por Schmid, Schwartz e Watson (15), ao notarem diferenças na deposição de porfirinas e precursores, quer na

medula óssea quer no fígado, em diversos grupos de doentes que, paralelamente, tinham características clínicas próprias.

Foi proposta, assim, a divisão das Porfírias em Eritropoiéticas e Hepáticas, estas por sua vez, com vários subgrupos :

1 – Porfíria Eritropoiética

2 – Porfíria Hepática { a - tipo agudo intermitente
b - tipo «cutânea tarda»
c - tipo «misto».

Hoje, com o isolamento de novos subgrupos, é sugerida nova distribuição para as Porfírias (16) que é afinal, a modificação das apresentadas por Watson (8) e Eales (17):

1- Porfírias Eritropoiéticas

A - Porfíria Congénita Eritropoiética

(Doença de Günther, Uroporfíria Eritropoiética)

B - Protoporfíria Eritropoiética

C - Coproporfíria Eritropoiética

2 - Porfírias Hepáticas

A - Porfíria Aguda Intermitente (Porfíria Genética Sueca, Pirrolporfíria)

1 - Manifesta

2 - Latente

B - Porfíria Variegata (Porfíria Mista, Porfíria Genética da África do Sul, Protocoproporfíria)

1 - Cutânea, com poucas ou nenhuma manifestações agudas

2 - Aguda Intermitente, sem sintomas cutâneos

3 - Combinações várias

4 - Latente

C - Coproporfíria Hereditária

1 - Manifesta

2 - Latente

D - Porfíria Cutânea Tarda (Porfíria Sintomática, Porfíria Constitucional)

1 - Com evidência familiar da doença

2 - Sem evidência familiar da doença

a - «Idiossincrática» (associada com alcoolismo, hepatopatias, etc.)

b - Adquirida (induzidas pelo hexaclorobenzeno, hepatomas)

PORFÍRIAS ERITROPOIÉTICAS

PORFÍRIA CONGÉNITA ERITROPOIÉTICA

Aspectos clínicos

É uma doença rara, reconhecível à nascença ou nos primeiros cinco anos de vida, com igual incidência nos dois sexos.

O primeiro sinal costuma ser detectado pelas mães das crianças afectadas, ao surgirem manchas avermelhadas nas fraldas, (14). Pouco depois são notadas reacções à luz solar, de grau

variável, desde edemas e eritemas cutâneos a erupções vesiculares, que podem evoluir para cicatrizes e consideráveis deformações nas partes do corpo habitualmente expostas à luz (extremidades dos dedos, orelhas, nariz, pálpebras) (7,14,18).

A acumulação de porfirinas nos dentes e ossos permite que estes tecidos fluoresçam de vermelho-alaranjado, quando irradiados com luz ultravioleta. Sob iluminação normal, a sua cor é castanho-escura (19,20). Têm sido descritos, no entanto, casos em que não há fluorescência e/ou coloração escura nos dentes (15,27). Aparentemente, a deposição anormal de porfirinas deverá dar-se durante a calcificação dentária, para que os dentes fiquem pigmentados. É frequente a associação de hipertricose, de causa não hormonal (20), e possivelmente relacionada com a fotossensibilidade (18). Costuma desenvolver-se com a aproximação dos cinco anos de idade, de modo difuso, ainda que se localize, inicialmente, nos membros e tronco, e, mais tarde, na face (18).

A maioria dos doentes apresenta anemia hemolítica e esplenomegália (7,21-26). A remoção do baço pode, em alguns indivíduos, melhorar a sintomatologia e quadro bioquímico da doença (14,27-32).

Conhece-se o exemplo de uma rapariga, esplenectomizada aos quatro anos; em 1968, Watson (33) menciona a sua óptima evolução clínica durante 19 anos, sem qualquer crise hemolítica e apenas com ligeiros episódios de fotossensibilidade, apesar de se manterem as características bioquímicas anormais, se bem que muito reduzidas.

A maior parte dos doentes apresentados, além da anemia referida costumam ter sinais sugestivos de eritropoiese aumentada (hiperplasia medular, reticulocitose, aumento de depuração plasmática do ferro) ou destruição eritrocitária acelerada. Os eritrócitos periféricos são morfológicamente anormais (anisocitose, poiquilocitose, policromasia, ponteados basófilos e formas nucleadas). Na medula detectam-se, por vezes, núcleos com vacúolos e granulações citoplasmáticas típicas, sobretudo observadas com microscopia electrónica (36).

Por outro lado, muitos normoblastos medulares fluorescem intensamente de vermelho, sob a iluminação ultravioleta, em especial no núcleo (15,19,22,24,32,34) à custa de grande concentração de uroporfirina (35).

Atendendo a estes dois factos e, ainda, a que os estudos de vida média eritrocitária efectuados mostraram duas curvas de desaparecimento, uma mais rápida que a outra (19,29,37,38), sugeriu-se a presença de duas populações de normoblastos, uma contendo o traço anormal da biossíntese das porfirinas e a outra, normal.

Haining e cols. sugeriram a presença de um factor intracorpúscular como causa da hemólise registada no caso que estudaram (38).

É ainda de considerar a existência de qualquer relação entre aquelas duas linhagens de normoblastos, aparentemente distintas (33)., Haveria, uma única série de normoblastos que, ao evoluírem perderiam o núcleo por expulsão e, com ele, grande quantidade de porfirinas e heme. Por sua vez, entre os eritrócitos periféricos, diferiria o tipo de porfirinas transportadas assim como a respectiva fluorescência (15,25,27,29,32).

Com efeito, Watson demonstrou que os eritrócitos jovens apresentavam grandes concentrações de uro- e coproporfirina (sobretudo do tipo I) muito superiores às das hemácias mais envelhecidas, contendo regularmente maior percentagem de protoporfirina 9 (III) (39). Os normoblastos fluorescentes representariam células com síntese hemoglobínica mais activa, enquanto que nos não fluorescentes seria menos intensa ou teria cessado (39).

O heme precocemente perdido, quer por expulsão do núcleo dos normoblastos em maturação (24) quer por hemólise intramedular (38) explicaria os elevados níveis de urobilinogénio excretado pelas fezes, na primeira semana de estudo com glicina N¹⁵ (21,30).

Aspectos bioquímicos

Enquanto que são normais as concentrações de ácido δ -aminolevulínico e de porfobilinogénio nas urinas, já o mesmo não sucede com as taxas de porfirinas excretadas, depositadas ou circulantes (14).

Predominam os isómeros I das porfirinas (7,14); nas urinas sobressaem as uroporfirinas e nas fezes as coproporfirinas (15,27,40-44).

Com ambos os tipos são essencialmente provenientes das células eritróides medulares, encontram-se também valores muito elevados de uro- e coproporfirinas não só na medula óssea como ainda nos eritrócitos periféricos, com excesso relativo das uroporfirinas (19,33,45).

A produção electiva das séries porfirínicas do tipo I sugere a existência de um desequilíbrio funcional ao nível dos enzimas que utilizam o porfobilinogénio como substracto, a sintetase do uroporfirinogénio I e a cossintetase do uroporfirinogénio III, o que foi confirmado experimentalmente (46,47).

Para explicar este fenómeno foram apresentadas duas hipóteses distintas: a) uma baseia-se na provável deficiência genética da cossintetase do uroporfirinogénio III (48-50); b) na outra, atendendo a que as quantidades totais de porfirinogénios sintetizados pelas células eritróides medulares deverão exceder largamente as taxas fisiológicas (não há baixa de concentração média de hemoglobina globular), supôs-se a existência de uma mutação do gene regulador da actividade da sintetase do ácido δ -aminolevulínico. Sendo fornecidos à cossintetase do uroporfirinogénio III quantidades de substracto muito superiores às suas possibilidades funcionais, explicar-se-ia a síntese electiva da série I dos porfirinogénios (35,39).

As experiências de Heilmeyer (19) e de Watson (39,45) vieram reforçar este conceito, ao demonstrarem que os hemolisados humanos e de bovinos doentes sintetizam muito maior quantidade de porfirinas que os hemolisados eritrocitários normais.

Aspectos genéticos

Se bem que seja possível medir, em diversas doenças metabólicas hereditárias, as concentrações enzimáticas celulares em homo- e heterozigotos, não se realizaram sistematicamente, até agora, estudos bioquímicos apropriados nos familiares de doentes com este tipo de Porfíria (14,19).

Assim, todos os dados conhecidos sobre o seu tipo de transmissão genética baseiam-se na análise estatística dos doentes e seus familiares.

A presença de Porfíria Genética Eritropoiética em indivíduos cujos pais são bioquimicamente normais pressupõe um tipo recessivo de transmissão (14,19,47).

Por outro lado, as ligações consanguíneas dos pais de alguns doentes são compatíveis, também, com este modo de hereditariedade (19,20).

Não é possível julgar, todavia, a importância desta hipótese sem serem conhecidas as frequências de casamentos entre primos de 1.º grau numa determinada população.

Outro facto importante e correlacionado, consiste na ausência de transmissão vertical de uma geração para a seguinte (14). Com efeito, nem os pais dos doentes estão clínica ou bioquimicamente afectados nem os filhos de porfíricos apresentam a doença.

Heilmeyer e Clotten conseguiram detectar heterozigotos da doença de Günther em duas famílias, o que demonstra, directamente a hereditariedade da anomalia (19).

Como são escassos, e nem sempre de confiança, os estudos realizados em famílias completas, parece prematuro relacionar o número de doentes com o total de indivíduos normais, para mais havendo a possibilidade de aborto em fetos doentes.

Reunindo todos estes factos é possível supor que a transmissão desta doença seja do tipo

recessivo autossômico (33,39,46,51).

PROTOPORFÍRIA ERITROPOIÉTICA

Aspectos clínicos

Magnus e cols. isolaram, em 1961, um novo tipo de Porfíria, a que foi chamada Protoporfíria Eritropoiética (52). Desde então tem sido exaustivamente estudada (53-78).

Caracteriza-se, clinicamente, por fotossensibilidade cutânea, muito mais moderada que a da doença de Günther que surge nos primeiros anos de vida, ainda que estejam registados casos com aparecimento tardio (47,65).

Por vezes, os doentes referem sintomas que, sendo apenas subjectivos, podem conduzir a más interpretações de diagnóstico. Vários portadores desta afecção têm sido, por isso, classificados como psicopatas ou simuladores (18).

Durante, ou pouco tempo depois de exposição ao sol, surgem sensações cutâneas desagradáveis, localizadas à área de pele irradiada, semelhantes às provocadas por queimaduras, picadas ou prurido, prolongando-se por minutos ou semanas. Quando muito intensas, são responsáveis por comportamento sobreponível ao próprio da histeria ou psicoses.

Ainda que a sintomatologia subjectiva possa ser a única manifestação aguda da fotossensibilidade, são frequentes as alterações objectivas da pele exposta, durante ou pouco depois de ser irradiada pelo sol (14,60).

O sinal mais precoce costuma ser o eritema, que evolui em poucas horas para um edema difuso, de coloração (mais pálida ou igual à da pele normal ou vermelha, mesmo púrpura) e duração (horas ou superior a uma semana) variáveis. Ainda que diferente do da urticária, este edema pode confundir-se com o angioneurótico (18).

As crianças, sobretudo, apresentam algumas vezes vesículas dispersas, um a dois dias após a irradiação solar, habitualmente evoluindo para pequenas cicatrizes.

São raramente observadas petéquias, equimoses ou lesões urticariformes puras (65).

As regiões do corpo mais afectadas são o dorso das mãos, face e pescoço. Com a evolução da doença, surgem lesões crónicas localizadas àquelas zonas cutâneas, mais notáveis nos climas subtropicais que nos temperados (75).

Assim, é comum aparecerem cicatrizes dispersas e superficiais, circulares ou lineares, em redor da boca, nas bochechas, dorso do nariz ou das mãos, extremidade das orelhas. etc.

É frequente haver espessamento difuso da pele do dorso das mãos e na que reveste as articulações dos dedos (69,73).

Alguns doentes apresentam hiperpigmentação das zonas cutâneas afectadas (76).

São morfologicamente normais todos os elementos da série eritróide, quer medular, quer periférica (14).

A vida média eritrocitária, a cinética do ferro e a percentagem de reticulocitos encontram-se dentro dos limites fisiológicos (14).

Quando os eritrócitos são submetidos à irradiação ultravioleta, a fluorescência típica da protoporfirina, que eles contêm em excesso, desaparece rapidamente, em contraste com o que acontece com a uroporfirina, o que se atribui à maior fragilidade daquela (73,78,82).

A fluorescência dos normoblastos medulares é atribuível à grande deposição de protoporfirina no citoplasma (33).

Parece que a moderada fotossensibilidade observada nos doentes com Protoporfíria Eritropoiética é atribuível à elevada concentração de protoporfirina no plasma (o que ainda é discutível, contudo), cujas propriedades fotossensibilizantes são inferiores às da uroporfirina

(14,18,73,79,80,83).

Este quadro bioquímico, longe de se manifestar de um modo homogêneo, apresenta variantes dentro da mesma família. Com efeito, pode haver aumento da concentração de protoporfirina no plasma, eritrócitos e fezes, simultânea ou isoladamente, num determinado indivíduo (64,66,69,80,81).

Desconhece-se, ainda, qual é o defeito enzimático fundamental.

Inicialmente, atribuiu-se esta «invasão» do organismo pela protoporfirina a um defeito medular, mediado quer por alteração na actividade de sintetase do heme quer pela síntese aumentada daquela porfirina dicarboxílica, resultante de uma possível hiperactividade da sintetase do ácido δ -aminolevulínico, em uma ou duas populações, diferentes, de normoblastos (14).

Entretanto, com as novas informações apresentadas, pôs-se em dúvida a exclusividade da medula óssea como fulcro deste problema. O fígado surgiu, assim, como co-participante neste processo, quer limitando-se a captar as protoporfirinas livres eritrocitárias quer sintetizando, *in loco*, este tipo de porfirina (84). Estes dois tecidos seriam, assim, os locais da síntese da protoporfirina, variando a sua colaboração de indivíduo para indivíduo; as protoporfirinas fecais e plasmáticas originar-se-iam no fígado, enquanto que as eritrocitárias seriam provenientes da medula óssea (84,85).

Em experiências anteriores já havia sido demonstrado que as protoporfirinas plasmáticas não estavam relacionadas com as eritrocitárias (14).

No entanto, poder-se-ia ainda propor para todos estes dados uma origem única, eritropoiética, se as protoporfirinas fossem libertadas dentro da medula óssea e transformadas em bilirrubina, por sua vez excretada pela bilis como pigmentos biliares.

A eficácia deste mecanismo dependeria da capacidade de degradação hepática, suficiente nas remissões e ultrapassada nas recaídas. O fígado seria, então, impotente para transformar protoporfirina em pigmentos biliares, com a conseqüente acumulação no plasma e eliminação excessiva pelas fezes, quando, por qualquer motivo ainda não demonstrado, aumentasse a sua libertação dos depósitos medulares (84).

Aspectos genéticos

Em cerca de metade dos casos apresentados a afecção atinge mais do que um membro de cada família, ainda que nem todos sejam clinicamente manifestos. A latência demonstra-se pelos valores elevados de protoporfirina fecal e/ou eritrocitária (60,65).

Dos 24 membros portadores de doença estudados em cinco famílias suecas por Haeger-Aronsen e col., 15 apresentavam fotossensibilidade, enquanto que nove eram latentes (62).

Como não há transmissão ligada ao sexo e não existe qualquer factor que relacione a latência com a heterozigotia e a sintomatologia com a homozigotia, pensa-se que a doença seja herdada através de um gene autossómico dominante, com penetrância incompleta, variável com os indivíduos e as gerações (61,80).

Redeker evidenciou, em gémeos, características clínicas e bioquímicas semelhantes (64).

COPROPORFÍRIA ERITROPOIÉTICA

Heilmeyer e Clotten descreveram este novo tipo de Porfíria eritropoiética, a que chamaram, inicialmente, porfirinémica (86,87).

Traduz-se, clinicamente, por fotossensibilidade cutânea, com prurido e urticária nos tegumentos expostos à luz solar.

Bioquimicamente, notava-se aumento da concentração de coproporfirina eritrocitária, superior à da uro- e protoporfirina.

O ácido δ -aminolevulínico era eliminado, pela urina, em quantidades superiores às fisiológicas, enquanto que as copro- e protoporfirinas fecais eram francamente normais. Não havia coproporfirinúria.

Parece ser uma doença de transmissão hereditária dominante mas, como não foram descritos mais nenhuns casos semelhantes, é difícil estabelecer conclusões mais firmes.

PORFÍRIAS HEPÁTICAS

PORFÍRIA AGUDA INTERMITENTE

Aspectos clínicos

Contrariamente ao que o seu nome sugere, é uma doença crónica com agudizações de carácter abdominal, neurológico e/ou psíquico (7,10,14,16,47) explicáveis por lesões em vários segmentos do sistema nervoso (91).

Os primeiros sintomas costumam desencadear-se depois da puberdade, acentuadamente entre os 20 e os 40 anos (7,10,88), o que faz pensar em uma possível interferência gonadal ao nível dos sistemas reguladores do metabolismo das porfirinas (89-95).

A fase aguda, cuja duração varia de dias a meses, pode ser única durante toda a vida do doente, ou ser repartida ao longo de anos com intervalos de completa acalmia (10,47,96,97); outras vezes, os doentes queixam-se vagamente de nervosismo ou instabilidade emocional (33).

Deve acentuar-se que poucas crises duram menos de 48 horas. Com frequência são desencadeadas por compostos químicos de uso clínico vulgar, nomeadamente barbitúricos, sulfonamidas, estrogéneos, griseofulvina, entre outros (7,10,14,47,98-102). Outras vezes, basta um desequilíbrio emocional para provocar a crise (7). Esta imita várias situações clínicas de urgência, pois que apresenta, habitualmente, dores, vómitos e obstipação, sintomas que têm sido relacionados com neuropatias do sistema nervoso autónomo (7,14,16,33,47,97,103).

A dor, muitas vezes intensa e de tipo cólica, localiza-se sobretudo no abdómen (em todo ou em parte) ainda que, estejam descritas dores torácicas ou lombares (7,135).

Contrastando com o aspecto muito queixoso do doente, a palpação abdominal não dá qualquer indicação positiva (empastamento, defesa, etc.). Para aumentar a confusão e perturbar o diagnóstico diferencial desta situação, que se apresenta como um quadro de abdómen agudo, pode surgir elevação de temperatura e leucocitose (7,33,96,97).

O exame radiológico do abdómen costuma revelar zonas de distensão do cólon proximal e áreas de espasmo (7). A diarreia pode surgir em vez da obstipação, e não deixam de surgir crises de retenção urinária, disúria ou tenesmo em alguns doentes (33).

São frequentes alguns sintomas cardiovasculares, tais como a taquicárdia, a hipertensão, a hipotensão postural, ou os espasmos arteriolares da retina (9,33,91,104).

O restante síndrome neurológica, habitualmente precedido por neuropatias autónomas, apresenta notável polimorfismo (7,135). Assim, como evidência de neuropatias periféricas são muito constantes, e de aparecimento precoce, as dores nas extremidades, sobretudo inferiores, região dorsal e região lombar. Podem preceder a paralisia motora, ou surgirem isoladas, quer intermitentes, quer com carácter crónico. São menos frequentes as dores dos membros inferiores ou do tórax (7,33).

O envolvimento motor é de evolução rápida, e não tem qualquer sequência ou simetria. Por

vezes são atingidos grupos musculares ou músculos isolados da mão, antebraço, perna, de modo irregular. Alguns doentes apresentam quadriplegia completa, paralisia dos músculos abdominais e respiratórios, afonia, paralisia dos nervos cranianos, em 48 a 72 horas após o início da crise (7,14,33,96,97,103).

Os sintomas, provocados por lesões medulares ou cerebelosas, são clinicamente mascarados pelas neuropatias periféricas (135).

As lesões bulbares parecem ser responsáveis por parésias das cordas vocais, dos nervos faciais e oculo-motores, por regurgitação e dificuldade de deglutição (33).

A paralisia bulbar, sobretudo a dos centros respiratórios e circulatórios, é uma lesão muito grave. Actualmente, com a respiração assistida, o prognóstico é um pouco melhor, apesar de continuar a ser uma das principais fases terminais (7,105,106).

As manifestações psíquicas mais frequentes são do tipo das neuroses e psicoses. A pseudo-histeria é talvez a mais comum (7,33), o que Waldenström salientou na sua frase: «o histérico que morre de falência respiratória é um caso de Porfíria» (107).

Os doentes apresentam, muitas vezes, grande labilidade emotiva, são excessivamente «nervosos», mesmo anos antes da primeira crise (108).

As psicoses podem revestir o aspecto clínico da esquizofrenia ou dos estados maníaco-depressivos, o que tem provocado confusões de diagnóstico e até internamentos em hospitais psiquiátricos de doentes com este tipo de Porfíria (9,108).

A agudização é antecedida, por vezes, por alucinações, confusão, agitação ou convulsões.

A sobreposição de labilidade emotiva, hipertensão, taquicárdia, reforçada pelo aumento da capacidade de transporte de tiroxina (demonstrada frequentemente na Porfíria Aguda Intermitente), confunde esta situação com o hipertiroidismo (109,110).

Muitos dos sintomas psíquicos referidos têm vindo a ser atribuídos a distúrbios hipotalâmicos e consequentes alterações hidroelectrolíticas (111-113). O doseamento de substância antidiurética na urina de um doente com Porfíria Aguda Intermitente (114) e lesões histológicas hipotalâmicas em outro autopsiado (115), com envolvimento dos núcleos supra-ópticos e paraventriculares e respectivas fibras, vieram reforçar este conceito.

Assim, consequente à lesão hipotalâmica, libertar-se-ia hormona antidiurética na circulação, não limitada, como acontece normalmente, pela diminuição de osmolaridade plasmática. Daqui resulta hiponatremia, quer por retenção de água quer por elevação da excreção urinária de sódio. Valores de 100 mEq/l têm sido registados em alguns doentes com agudização. A intoxicação pela água explicaria as alucinações e convulsões por vezes apresentadas.

O excesso de hormona antidiurética parece ser responsável, também, pela hipomagnesiémia e consequente tetania, referida em alguns casos (112,114).

O grau em que o excesso de hormona antidiurética se acompanha de baixa de osmolaridade sérica depende do volume de água corporal.

As náuseas e vômitos, surgidos em algumas agudizações, vão, afinal, funcionar como mecanismo de defesa, impedindo o aumento de água responsável pela baixa osmótica e intoxicação hídrica. A administração endovenosa de líquidos terapêuticos (dextrose, água) em excesso vai desenvolver o síndrome, enquanto que os vômitos ou diarreia poderão provocar, também, a hiponatremia, na ausência de secreção anormal de hormona antidiurética (7,16,111-116).

Ao verificar-se a lesão na eminência média (115), pensou-se na existência de alterações de regulação geral da secreção hormonal hipofisária em doentes com Porfíria Aguda Intermitente. A hipótese foi confirmada por ensaios realizados com a hormona somatotrófica, paroxisticamente secretada após sobrecarga de glucagina (117). Estas anomalias talvez ocorram sem que haja qualquer evidência clínica de doença cerebral. Entretanto, Tschudy afirma-nos que estão em curso estudos sobre a regulação por outras hormonas hipofisárias (16).

Aspectos bioquímicos

A Porfíria Aguda Intermitente caracteriza-se pela elevada eliminação urinária dos precursores das porfirinas, nomeadamente a do porfobilinogénio, quer nas fases agudas quer durante as remissões (com raríssimas excepções) (7,9,10,13,14,16,47,91,96,116-123).

A concentração de porfobilinogénio urinário pode correlacionar-se, bastante bem, com a sintomatologia referida pelo doente. Desce nas fases latentes, podendo atingir a normalidade (7,10,14,123,124).

A urina, quando exposta ao ar e/ou à luz, durante algum tempo, escurece por condensação deste monopirrol em uroporfobilina (dipirrimeteno?). Esta transformação depende, também, do pH da urina, e da presença de substâncias oxidantes, entre outros factores (7,33).

A urina dos doentes, eliminada recentemente, contém escassa quantidade de porfirinas, cuja concentração aumenta durante o repouso, nos processos de extracção ou acidificação (7,14,125,126,130,131).

O ácido δ -aminolevulínico e o porfobilinogénio são abundantemente sintetizados pelo fígado destes doentes onde se encontram em grande concentração, em contraste com os baixos níveis de porfirinas (14,15,126,132-134).

O aumento de concentração de ácido δ -aminolevulínico utilizável para a síntese do porfobilinogénio e porfirinas sugere duas possibilidades: a) hiperprodução de ácido δ -aminolevulínico; b) bloqueio em qualquer das etapas metabólicas através das quais poderá ser transformado em porfirinas ou outros compostos.

Granick e Urata demonstraram que a sintetase do ácido δ -aminolevulínico é um enzima hepático indutível, normalmente reprimido (136,137).

Parece, assim, que é possível relacionar a concentração dos precursores das porfirinas eliminadas pela urina com a actividade daquele enzima (135).

Tschudy evidenciou o aumento (sete vezes mais) de concentração hepática da sintetase de ácido δ -aminolevulínico em um doente com Porfíria Aguda Intermitente (134).

Esta indução, inibida pelos glúcidos e proteínas (138-144) e estimulada pelos compostos químicos já referidos (99,100,136,137,143,145,146) não pode explicar, todavia, todo o quadro clínico e bioquímico evidenciado pelos doentes, já que as manifestações são atribuídas a lesões do sistema nervoso e a lesão enzimática está, aparentemente, localizada no fígado.

As investigações realizadas sugerem que a quantidade e grau de actividade daquele enzima mitocondrial poderá ser de fundamental importância na regulação da biossíntese do heme (135). Granick mencionou uma possível regulação ao nível da sintetase do ácido δ -aminolevulínico, geneticamente defeituosa nos doentes com Porfíria Aguda Intermitente (137). A administração de drogas em quantidades reduzidas, ou produtos bacterianos intestinais, seriam suficientes para interferir com aquela regulação, por hiperformação do enzima responsável.

Havendo bloqueio parcial em uma das fases enzimáticas posteriores à síntese do porfobilinogénio, a indução da sintetase do ácido δ -aminolevulínico poderia resultar, então, da baixa produção do heme que, *in vivo* e *in vitro*, lhe inibe a actividade (135,137,147,148).

De Matteis e Rimington apresentaram outra hipótese (149), correlacionando a sintomatologia, clínica e bioquímica, com um provável defeito de utilização da acetil-CoA, precursor de acetilcolina e succinil-CoA, entre outras funções (Fig. 1).

Sempre que houvesse baixa de síntese de acetilcolina (os barbitúricos inibem a produção de acetilcolina e as sulfonamidas são receptores ávidos de radical acetilo), o acetil CoA seria desviado para outras funções transformando-se, nomeadamente, em succinil-CoA, aproveitado na via metabólica das porfirinas.

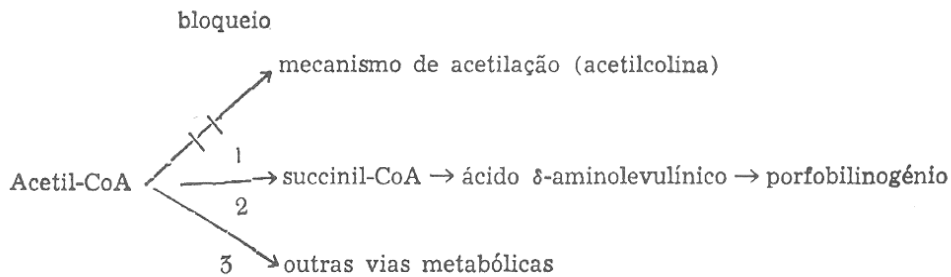


Fig. 1 – Representação das várias possibilidades metabólicas do acetil CoA. Havendo um bloqueio na via n.º 1 o acetil-CoA seria desviado para outras funções.

O fundamento desta hipótese, se bem que sugestivo, é contestado pelas quantidades normais de aminoacetona excretadas pelas urinas de doentes com este tipo de Porfíria (14).

Labbé e col. sugeriram um outro mecanismo (150), este baseado, afinal, na utilização defeituosa do ácido δ-aminolevulínico na síntese de purinas (Fig. 2), através do ciclo de Shemin.

Aquele precursor de porfirinas seria então canalizado para outras funções, em especial para a síntese das porfirinas.

Paralelamente, haveria baixa de nucleótidos (151), o que recebeu um certo apoio experimental e terapêutico por Gajdos e col. (96,97,152).

Pelos estudos realizados, parece impossível atribuir a sintomatologia ao excesso de metabolitos porfirínicos ou derivados (14,33,153), e numerosas anomalias bioquímicas fazem pensar em compromissos funcionais em outras vias metabólicas (154-158).

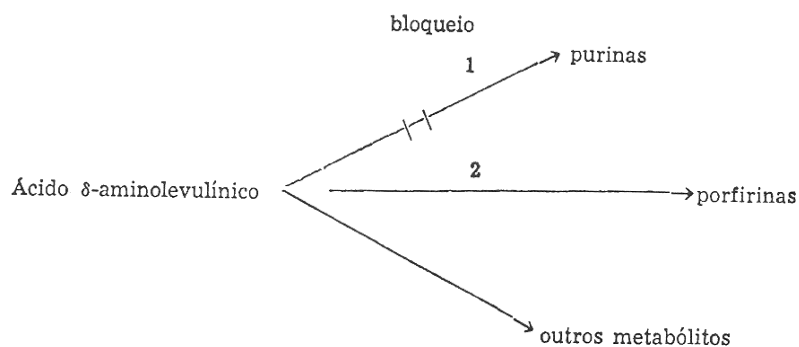


Fig. 2 – Representação, segundo Aldrich e col., das várias utilizações metabólicas possíveis para o ácido δ-aminolevulínico. Em 1 existiria um bloqueio.

Goldberg atribuiu os sintomas a lesões ao nível do sistema nervoso, provocadas pela carência do organismo em substância, provável derivado essencial do porfobilinogénio para a nutrição da mielina, cuja síntese estaria bloqueada nos indivíduos doentes (47,91).

Esta hipótese, que explicaria o excesso de acumulação e excreção do porfobilinogénio, bem como a desmielinização, não foi demonstrada.

Aspectos genéticos

Waldenström, que estudou até hoje mais de 600 casos de Porfíria Aguda Intermitente em

indivíduos suecos, obteve conclusões válidas para classificar esta doença como familiar, de transmissão autossômica dominante(10).

Os estudos genéticos têm sido dificultados, todavia, não só pela frequência de indivíduos assintomáticos, como ainda por alguns portadores, com sintomas, não evidenciarem excreções nitidamente anormais de porfobilinogénio (10,108).

Do lote de doentes observados por Waldenström e Haeger-Aronsen, apenas cinco crianças em idade pré-puberal (< 15 anos) apresentaram sintomatologia evidente, enquanto que cerca de ½ das crianças nascidas de famílias em que o pai ou a mãe são doentes, evidenciaram teor urinário excessivo em porfobilinogénio (latentes). Com o aumento de idade eleva-se, também, a percentagem de testes positivos para aquele precursor das porfirinas (121,122). A puberdade é um estímulo importante para o desenvolvimento dos sinais bioquímicos (10,33).

Sabe-se, que as manifestações clínicas prevalecem no sexo feminino, sendo discutível o predomínio da latência em ambos os sexos (7,10,33).

A latência dependeria de um equilíbrio hipotético entre os indutores químicos da sintetase de ácido δ -aminolevulínico e a protecção conferida pela dieta, principalmente pela glicose, aparente repressora da síntese de vários enzimas (46,169).

PORFÍRIA VARIEGATA

Aspectos clínicos

Este tipo de Porfíria caracteriza-se pela associação de um síndrome cutâneo à sintomatologia habitual na Porfíria Aguda Intermitente, quer no mesmo indivíduo, quer em membros da mesma família (17,160-165).

Os sinais cutâneos, mais frequentes no sexo masculino, limitam-se às regiões habitualmente expostas à luz solar (face, dorso das mãos, etc.). Há mais fragilidade cutânea; com efeito, basta um traumatismo banal nestas zonas, para justificar o aparecimento de escoriações e vesículas de cura mais prolongada (18,166-168).

Esta epidermólise sintomática (que se pode pesquisar esfregando uma unha duas ou três vezes pela mesma zona cutânea) permitiu a Dean, juntamente com alguns testes bioquímicos de execução rápida, o rastreio deste tipo de Porfíria na população da África do Sul (166).

Aspectos bioquímicos

Contrariamente ao quadro clínico, pouco patognomónico, os sinais bioquímicos permitem a individualização da Porfíria Variegata dos outros tipos com que pode confundir-se (162,163,166,168-171).

E, se os dados urinários (excreção do ácido δ -aminolevulínico e porfobilinogénio), são de pouca valia no diagnóstico diferencial de uma agudização clínica, de características iguais na Porfíria Aguda Intermitente e na Porfíria Variegada (166), já o mesmo não se pode dizer dos elementos fornecidos pelos doseamentos fecais. Podemos afirmar que a constante eliminação excessiva de copro-, proto- e, por vezes, de uroporfirina pelas fezes (171), são o parâmetro bioquímico mais característico da Porfíria Variegata, quer os doentes sejam crianças ou adultos e as avaliações tenham sido feitas antes, durante, ou depois, da crise aguda.

Enquanto que nos doentes que exibem sinais cutâneos próprios de Porfíria (quer tenham ou não antecedentes de crises abdominais, neurológicas ou psíquicas), e nos que estão em fase de remissão, é normal, ou só levemente aumentada, a excreção urinária de porfirinas e seus precursores, nas recaídas eleva-se a níveis francamente anormais a concentração urinária do

ácido δ -aminolevulínico e de porfobilinogénio. Este facto aumenta a confusão no diagnóstico diferencial com as crises da Porfíria Aguda Intermitente; o nível de excreção das porfirinas sobe com maior moderação (17,168,171).

Examinando o comportamento dos padrões de excreção fecal constatamos que, enquanto nas agudizações de Porfíria Aguda Intermitente a excreção de porfirinas pode estar levemente aumentada, baixando até ao normal nas remissões, na Porfíria Variegata é constante a eliminação de taxas elevadas, que descem um pouco entre as crises (127,171,172).

Desconhece-se a natureza exacta desta alteração bioquímica, ainda que pareça existir, aqui como na Porfíria Aguda Intermitente, indução de sintetase do ácido δ -aminolevulínico (132,173-176). Para explicar as diferenças de excreção existentes entre ambos os tipos de Porfíria, sugeriu-se a presença de, pelo menos, dois factores significativos, actuando antes e depois daquela indução primária e capazes de a suplementar, ao influenciarem a dinâmica do porfobilinogénio hepático (33):

- a) Deficiência total ou relativa da sintetase do uroporfirinogénio I, nos hepatocitos da Porfíria Aguda Intermitente, em comparação com o valor normal na Porfíria Variegata;
- b) Diferença de permeabilidade das membranas, de modo a permitirem a fuga excessiva de porfobilinogénio na Porfíria Aguda Intermitente, e obrigando a sua retenção, e, conseqüente conversão em porfirinas, na Porfíria Variegata. Qualquer uma destas hipóteses poderia ainda depender de um defeito genético associado, ou de uma variante étnica (10), o que também explicaria alguns casos individuais e familiares, atípicos nos seus parâmetros bioquímicos, não correspondentes dos padrões estabelecidos (8).

Aspectos genéticos

A maioria dos casos de Porfíria Variegata conhecidas foram detectadas na África do Sul, por Dean, Barnes e Eales. A sua incidência calculada na população branca deste país é tão grande (cerca de 3/1000) que não foi difícil estabelecer o tipo hereditário, próprio de uma transmissão através de um gene dominante não ligado ao sexo.

PORFIRIA CUTÂNEA TARDA

Aspectos clínicos

As características próprias deste tipo de Porfíria permitiram a sua individualização dos restantes tipos hepáticos e, até, eritropoiéticos (33).

E, não obstante ser enquadrada no grupo das Porfirias Adquiridas ou Sintomáticas por muitos autores, não podemos pôr de parte a existência de uma certa predisposição genética ou traço constitucional (8,10,177).

A grande maioria dos casos conhecidos foi registada entre indivíduos alcoólicos com lesão hepática marcada (7,14,17,47,164,178-182).

Alguns destes doentes, a quem foram administradas drogas do tipo dos estrogéneos (8,183-187) e da cloroquina (188-191), desenvolveram o quadro típico da doença.

Também foi descrita em doentes com hepatomas (192,193).

O quadro cutâneo, próprio deste tipo de Porfíria, caracteriza-se por fotos sensibilidade exagerada, grande fragilidade cutânea aos traumatismos, hirsutismo e hiperpigmentação. As lesões são do tipo eritemato-vesicular, com ou sem edema associado, nas zonas mais expostas à

luz solar, sobretudo nas mãos (dedos, dorso ou palma das mãos, consoante o grau de traumatismo sofrido por estas zonas), cabeça e pescoço.

As vesículas, com diâmetro variável entre 2-3 mm e 2-3 cm, contêm algum líquido seroso ou sanguinolento e, quando rebentam, deixam desprotegida uma zona facilmente infectável. Podem formar-se crostas ou úlceras superficiais de evolução lenta e difícil cicatrização.

O hirsutismo é evidente na face (sobretudo nas bochechas) região temporal e sobrancelhas, havendo como que uma maior superfície pilosa do couro cabeludo.

A hiperpigmentação cutânea localiza-se, em especial, nas áreas mais expostas à luz do sol, sobretudo nas zonas cicatrizadas.

Nas raças amarela e negra são frequentes as úlceras hipopigmentadas (18).

Recentemente foi registado um caso com neuropatia associada (194).

Aspectos bioquímicos

A cor vermelho-escuro das urinas, atribuível às grandes quantidades eliminadas de vários tipos de porfirinas (copro- uro- e porfirinas com número intermédio de grupos carboxílicos, sobretudo heptacarboxílicas) pode ser o primeiro sinal de doença, precedendo até as manifestações cutâneas (7,17,171,195-199).

Não há aumento de concentração urinária de porfobilinogénio apesar de a do ácido δ -aminolevulínico por vezes ser moderadamente elevada (33,197).

O excesso de porfirinas fecais é pouco significativo (17,169,200); enquanto que as eritrocitárias não apresentam alterações anormais (33) no plasma, detecta-se alguma elevação de uro- e coproporfirina, em concentração directamente proporcional à exuberância dos sinais cutâneos (33).

Há grande acumulação de porfirinas no tecido hepático, que fluoresce intensamente de vermelho, de modo invariável (15,178,179, 181,193,201).

Aspectos genéticos

A raridade desta anomalia patológica entre os muitos indivíduos alcoólicos e doentes sujeitos a estrogéneos ou a cloroquina (8,10,33,177,183-191), por um lado, e, por outro, a ausência de efeitos nocivos dos barbitúricos (16), bem como o benefício evidente da flebotomia repetida (33,180-182,202-206), não só permitem a sua distinção dos outros tipos de Porfíria, como ainda supõem a presença de um factor hereditário predisponente.

Apesar de a administração de ferro não provocar, em geral, um quadro manifesto de Porfíria Cutânea Tarda (33,179,180), não podemos excluir a sua acção provável ao nível de uma anomalia latente, genética ou constitucional, nos hepatocitos, talvez microssómica, atendendo à grande frequência de depósitos daquele metal no fígado e, por vezes, situação de hemossiderose destes doentes (180,181,207-209). Haveria então deficiência da actividade dos enzimas metabolizantes de determinadas drogas (álcool, estrogéneos, cloro-quina) e indução da sintetase do ácido δ -aminolevulínico, com consequente exagero de produção de porfirinas (33,132,210,211). Sendo a maior parte dos tetrapirróis excretados pertencentes ao tipo isomérico I, deverá existir um desequilíbrio moderado ao nível da sintetase de uroporfirinogénio I, talvez motivado pelo excessivo fornecimento de porfobilinogénio, como seu substrato (130). Outras hipóteses foram propostas (197,212). Uma pressupõe a existência de diferentes cinéticas para as descarboxilases das séries I e III do uroporfirinogénio, com consequente eliminação ou acumulação variável de porfirinas com 8, 7 ou 6 carboxilos de ambas as séries. A outra faz depender a utilização do ácido δ -aminolevulínico de duas vias distintas, hepáticas. Assim, normalmente, este precursor é condensado em porfobilinogénio, por sua vez transformado em uroporfirinogénio I e III e

respectivos coproporfirinogénios, através de porfirinogénios com 8, 7 e 6 grupos carboxílicos.

A via teria limitada capacidade para manejar o ácido δ -aminolevulínico, quer ao nível de utilização do coproporfirinogénio, quer na conversão daquela aminoacetona em porfobilinogénio.

Com moderada sobrecarga de ácido δ -aminolevulínico, acumular-se-ia o coproporfirinogénio, por insuficiência de primeira regulação; com maior excesso, o outro nível regulador seria ultrapassado, sendo o ácido δ -amino-levulínico, por outra via, transformado em porfobilinogénio e uroporfirinogénio I e III.

Supondo a ausência da descarboxilase específica da série I para porfirinogénios com 8 COOH, e da descarboxilase do porfirinogénio hexacarboxílico, resultaria acumulação de uroporfirina I e III, com predomínio da primeira e porfirinogénios com 7 e 6 grupos COOH da série III.

Esta hipótese contrapõe-se à que fazia depender a via electiva de excreção das porfirinas das funções oxi-redutoras do fígado, com aumento urinário nas recaídas, e fecal nas remissões. Ora este balanço não explica a eliminação electiva dos isómeros I, à custa do tipo III (149).

Foi diagnosticado um hepatoma benigno numa mulher de 80 anos (192). O facto, em si, nada teria de extraordinário se não surgissem sintomas próprios de fotossensibilidade cutânea e maior concentração de porfirinas nas fezes e urinas da doente, desaparecendo ambas as alterações, clínicas e bioquímicas, após a extirpação do tumor, por sua vez, com muita fluorescência vermelha. Como o hepatoma pode ser atribuído a uma mutação somática do ácido desoxirribonucleico hepatocitário, é possível englobá-lo entre os casos genéticos, aqui sem características hereditárias (13).

Por outro lado, o aparecimento epidémico dos sinais cutâneos já descritos, em três províncias da Turquia, coincidiu com a ingestão de trigo, previamente tratado com hexaclorobenzeno, pela população local (14,213).

Além do quadro cutâneo (fotossensibilidade, hiperpigmentação e hipertricose) surgiu hepatomegalia e abundante eliminação urinária de porfirinas.

As experiências efectuadas confirmaram o efeito hepatotóxico e porfirinogénico do hexaclorobenzeno, (99).

Devemos recordar que, todavia, Dogramaci sugeriu a presença de uma susceptibilidade constitucional, ou genética latente, capaz de explicar o quadro manifesto só em determinados indivíduos entre os muitos que ingeriram a droga misturada com o trigo (213).

COPROPORFÍRIA HEREDITÁRIA

Aspectos clínicos

Este tipo de Porfíria, pela sua pobreza sintomatológica em cerca de 50% dos casos, encontrava-se, até há poucos anos atrás, englobada nas Porfirinúrias (214). Watson deu-lhe o nome de Coproporfirinúria Idiopática, depois de a identificar em dois indivíduos, de famílias diferentes através de eliminações anormalmente elevadas, de coproporfirina III (215).

Sabe-se hoje que não só pode apresentar sintomas, como ainda não ser inofensiva (214,216-225).

A administração de alguns compostos químicos, principalmente barbitúricos (214,216,218,221,223), tranquilizantes (214,217,223) e anti-convulsionantes (217), pode ser responsável por crises agudas sobreponíveis às da Porfíria Aguda Intermitente e Variegata.

Aspectos bioquímicos

Há que distinguir os indivíduos com a doença manifesta e os portadores latentes.

Nos primeiros, durante a agudização, há elevação dos teores urinários do ácido δ -aminolevulínico e porfobilinogénio, não tão importante, contudo, como os valores detectados em crises semelhantes naquelas outras duas Porfírias Hepáticas (214,219,222,223).

Pelas urinas e fezes há eliminação maciça de coproporfirina III, cujos valores são mais baixos durante as remissões e nos portadores latentes (214,218,221,223,224,226).

As uroporfirinas urinárias e as protoporfirinas fecais podem acompanhar aquela subida durante as crises (221,224).

With identificou portadores pela excreção aumentada de porfobilinogénio (227).

Como a fotossensibilidade cutânea é de aparecimento raro (220), pelo menos nas famílias estudadas, é relativamente fácil distinguir a Coproporfíria Hereditária da Porfíria Variegata, também com valores muito elevados de porfirinas fecais, à custa, no entanto, das porfirinas dicarboxílicas (214,223).

O estudo das porfirinas eritrocitárias tem apresentado, até agora, resultados normais (214,215,218,221).

Aspectos genéticos

A Coproporfíria Hereditária detectou-se por igual em ambos os sexos (214). Apesar dos poucos casos descritos, parece ser uma doença que se transmite por um carácter mendeliano dominante (214,221,227).

Haeger-Aronsen (221) sugere duas hipóteses, uma através de um bloqueio no metabolismo do coproporfirinogénio, a outra por hiperprodução deste substrato.

Não podemos esquecer que a classificação apresentada e que seguimos é perfeitamente arbitrária, e dependente de características, clínicas e bioquímicas, muitas vezes sobreponíveis ou separadas por uma margem estreita, de tipo para tipo.

A classificação racional deverá basear-se na natureza do defeito causal que, apesar dos imensos progressos alcançados neste campo, desafia as pesquisas futuras.

É evidente, no entanto, o interesse diagnóstico desta doença, polissintomática, para a manutenção da saúde e longevidade das populações afectadas.

Só com um rastreio cuidadoso poderão ser detectados os portadores, evitar o uso de drogas nocivas, tantas vezes de resultados fatais, assim como a procriação de homocigotos com prognóstico de vida duvidoso.

Finalmente, será no esclarecimento correcto destas perturbações bioquímicas que deverá basear-se a terapêutica das agudizações, quando inevitáveis e espontâneas. E, apesar de haver já alguns recursos, eles são realmente escassos para nos darem completa tranquilidade.

BIBLIOGRAFIA

1. SCHULTZ J.H. - *Ein Fall von Penningus leprosus, complicirt durch Lepra Visceralis*. Inaugural Dissertation, Greifswald, 1874.
2. MARTINS E SILVA J.A. - *Rev. Ciências Médicas (Universidade de Lourenço Marques, 5 (Série B); 109, 1970.*
3. MARTINS E SILVA J.A. - *Rev. Ciências Médicas (Universidade de Lourenço Marques, 5 (Série B): 143, 1970.*
4. SCHERER J. - *Ann. Chem. Pharm.*, 40: 1, 1841.
5. NENCKI M., ZALESKI J. - *Z. Physiol. Chem.*, 30: 423, 1900.
6. GÜNTHER H. - *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 105: 89, 1911.
7. WATSON C.J. - *Diseases of Metabolism*. 5.a ed., G. C. Duncan (ed.), W. B. Saunders : Philadelphia, 1954.

8. WATSON C.J. - *N. Eng. J. Med.*, 263: 1205, 1960.
9. WALDESTROM J. - *Am. J. Med.*, 22: 758, 1957.
10. WALDESTROM J., HAEGER-ARONSEN B. - *Progress in Medical Genetics*. Vol. 5, A. G. Steinberg e A. G. Beam (ed.), Grune & Stratton: New York, p. 58, 1967.
11. GAJDOS A. - *Presse Medicale*, 24: 1229, 1963.
12. BÉNARD H., GAJDOS A. - *Encyclop. Med.-Chirurg.*, 1050, C.T. 10, 1965.
13. WITH T.K. - *Clin. Biochem.*, 1: 224, 1968.
14. SCHMID, R - *Metabolic Basis of Inherited Diseases*. M. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden e D. S. Fredrikson (eds.), McGraw-Hill: New York, 1966.
15. SCHMID R., SCHWARTZ S., WATSON C.J. - *Arch. Int. Med.*, 93: 167, 1954.
16. TSCHUDY D.P. - *Progress in Liver Disease*. Vol. 3, H. Popper e F. Schaffner (eds.), Grune & Stratton: New York, 1969.
17. EALES L. - *S. Afr. J. Lab. Clin. Med.*, 9: 151, 1963.
18. MAGNUS LA. - *Sem. in Hematol.*, 5: 380, 1968.
19. HEILMEYER L., CLOTTEN R., KERP L., MERKER H., PARRA Cr.A., WETZEL H.P. - *Germ. Med. Monthly*, 9: 133, 1964.
20. FINDLAY G.H., BARNES H.D. - *Lancet*, II: 846, 1950.
21. GRINSTEIN M., ALDRICH RA., HAWKINSON V., WATSON C.J. - *J. Biol. Chem.*, 179: 983, 1949.
22. GROSS S. - *Blood*, 23: 762, 1961.
23. KENCH M.D., LANGLEY F.A., WILKINSON J.F. - *Quart. J. Med.*, 22: 285, 1955.
24. SCHMID R., SCHWARTZ S., SUNDBERG D. - *Blood*, 10: 416, 1955.
25. WATSON C.G., PERMAN V., SPURRELL F.A., HOYT H.H., SCHWARTZ S. - *Trans. Ass. Amer. Physicians*, 71: 196, 1958.
26. CANIVET J., PELHARD-CONSIDERE M. - *Rev. Franç. et Clin. Biol.*, 3: 27, 1958.
27. ALDRICH RA., HAWKINSON V., GRINSTEIN M., WATSON C.J. - *Blood*, 16: 685, 1951.
28. BAXTER B. - *Cent. Afr. J. Med.*, 4: 148, 1958.
29. ROSENTHAL LM., LIPTON E.L., ASROW F. - *Pediatrics*, 15: 663, 1955.
30. GRAY C.H., NEUBERGER A. - *Lancet*, I: 851, 1952.
31. TOWNSEND-COLES W.F., BARNES H.D. - *Lancet*, II: 271, 1957.
32. VARADI S. - *Brit. J. Haemat.*, 4: 270, 1958.
33. TADDEINI L., WATSON C.T. - *Sem. in Hematol.*, 5: 335, 1968.
34. LARIZZA P. - *Panminerva Med.*, 4: 315, 1962.
35. WATSON C.J. - *Acta Med. Scand.*, Supl., 445: 25, 1966.
36. GROSS S., SCHOENBERG M.D., MUMAW V.R. - *Blood*, 25: 49, 1955.
37. LONDON LM., WEST R., SHEMIN D., RITTENBERG D. - *J. Biol. Chem.*, 184: 365, 1950.
38. HAINING RG., COWGER M.L., SHURTLEFF D.B., LABBÉ RF. - *Am. J. Med.*, 45: 624, 1968.
39. WATSON C.J., RUNGE W., TADDEINI L., BOSSENMAIER F., CARDINAL, R - *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 52: 478, 1964.
40. CHATTERGEE J.B. - *Blood*, 25: 806, 1964.
41. EL-MOFTY AM. - *Brit. J. Dermat.*, 76: 268, 1964.
42. HANDA F. - *Arch. Dermat.*, 91: 130, 1965.
43. KRAMER S., VILJOEN E., MEYER AM., METZ Metz J. - *Brit. J. Haemat.*, 11: 666, 1965.
44. KAUFMAN B.M., VICKERS H.R., RAYNE J., RYAN T.J. - *Brit. J. Dermat.*, 79: 210, 1967.
45. WATSON C.J., ROSSENMAIER L., CARDINAL R. - *Z. Klin. Chem. U. Klin. Biochem.*, 7: 119, 1969.
46. KAPPAS A., LEVERE R.D., GRANICK S. - *Sem. in Hematol.*, 5: 323, 1968.
47. GOLDBERG A., RIMINGTON C. - *Diseases of Porphyrin Metabolism*. Charles C. Thomas: Springfield, m., 1962.
48. LEVIN E.U. - *Science*, 161: 907, 1968.
49. BOOIJ H.L., RIMINGTON C. - *Biochem. J.*, 65: 49, 1957.
50. ROMEO G., LEVIN E.Y. - *Proc. Nat. Acad. Se.*, 63: 856, 1969.

51. GRANICK S., LEVERE RD. - *Progress in Hematology*. Vol. 4, Grune & Stratton: New York, p. 1, 1964.
52. MAGNUS J., JARRET AA., PRANKERD T.A J., RIMINGTON C. - *Lancet*, II : 448, 1961.
53. HOLT G., MAGNUS LA., RIMINGTON C. - *Brit. J. Dermat.*, 75: 225, 1963.
54. HAEGER-ARONSEN B. - *Am. J. Med.*, 35: 450, 1963.
55. CRIPPS D.J., SCHEUER P.T. - *Arch. Path.*, 80: 500, 1965.
56. REDEKER A., BERKE M., LEVAN N. - *Arch. Dermat.*, 86: 569, 1962.
57. CRIPPS D.J. - *Proc. Roy. Soc. Med.*, 57: 1095, 1964.
58. LYNCH AJ., MIEDLER L.J. - *Arch. Dermat.*, 92: 351, 1965.
59. PETERKA E.S., FUSARO RM., GOLTZ RW. - *Arch. Dermat.*, 92: 357, 1965.
60. RIMINGTON C., MAGNUS LA., RYAN E.A., CRIPPS D.J. - *Quart. J. Med.*, 36: 29, 1967.
61. GAJDOS A., CANET J., COMBRISSE A., GAJDOS-TOROK M. - *Nouv. Rev. Franc. Hémat.*, 4: 575, 1964.
62. HAEGER-ARONSEN B., KROOK G. - *Acta Med. Scand.*, 179: 48, 1966.
63. BAART DE LA FAILLE-KUYPER E.H., ROTTIER P.B., BAART DE LA FAILLE H. - *Brit. J. Dermat.* 80: 747, 1968.
64. RYAN E.A - *Brit. J. Dermat.*, 78: 501, 1966.
65. CRIPPS D.J. - *Arch. Dermat.*, 94: 682, 1966.
66. HOLT G., MAGNUS LA., RIMINGTON C. - *Brit. J. Dermat.*, 75: 225, 1963.
67. VAN DEK LELY M.A. - *Dermatológica*, 133: 434, 1966.
68. PRENTICE R.T.W., GOLDBERG A. - *Brit. J. Dermat.*, 79: 682, 1967.
69. SUURMOND D. - *Dermatológica*, 138: 303, 1969.
70. NOZICKOVÁ-NOVOTNÁ M., KLAUS Z., JANOUSEK V. - *Acta Derm. Venereol.*, 49: 299, 1969.
71. STERN W.K., GORDON M., URBACK F. - *Arch. Dermat.*, 99: 730, 1969.
72. PRENTICE R.T.W., GOLDBERG A. - *Brit. J. Dermat.*, 81: 414, 1969.
73. SUURMOND D., VAN STEVENINCK J., WENT L.N. - *Brit. J. Dermat.*, 82: 323, 1970.
74. BARNES H.D., HURWORTH E., MILLAR J.H.D. - *J. Clin. Path.*, 21: 157, 1968.
75. FINDLAY G.H., SCOTH F.P., CRIPPS D.J. - *Brit. J. Dermat.*, 78: 69, 1966.
76. HARRIS H. - *Arch. Dermat.*, 91: 85, 1965.
77. SCHOTHORST AA., VAN STEVENINCK J., WENT L.N., SUURMOND D. *Clin. Chim. Acta*, 28: 41, 1970.
78. BURG G. - *Deutsche Mediz. Woch*, 95: 1120, 1970.
79. KAPLOWITZ N., JAVITT N., HARBER L.C. - *New Engl. J. Med.*, 278: 1077, 1968.
80. REDEKER A.G., BRYAN H.G. - *Lancet*, I: 1449, 1964.
81. REDEKER A.G., BRONOW R.S., STERLING R.E. - *S. Afr. J. Lab. Clin. Med.*, 9: 235, 1963.
82. CRIPPS D.J., PETERS H.A. - *Arch. Dermat.*, 96: 712, 1967.
83. RUNGE W., WATSON C.J. - *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 109: 809, 1962.
84. REDEKER A.G., STERLING R.E. - *Arch. Int. Med.*, 121: 446, 1968.
85. GRAY C.A., KULCZYCKA A., NICHOLSON D.G., MAGNUS L.A., RIMINGTON C. - *Clin. Sci.*, 2-6: 7, 1964.
86. HEILMEYER L., CLOTTEN R. - *German Med. Monthly*, 9: 353, 1964.
87. HEILMEYER L. - *Acta Haemat*, 31: 137, 1964.
88. WALDESTRÖM J. - *Am. J. Med.*, 22: 766, 1957.
89. SALOKANNEL J., RHEN K. - *Acta Obst. et Gynec. Scandinav*, 48: I, 1969.
90. GOLDBERG A., MOORE M.R., BEATTIE A. D., HALL P.E., MC-CALLUM, J., GRANT J.K. - *Lancet*, I: 115, 1969.
91. GOLDBERG A. - *Quart. J. Med.*, 28: 183, 1959.
92. GRANICK S., KAPPAS A. - *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 57: 1463, 1967.
93. GRANICK S. - *J. Biol. Chem.*, 241: 1359, 1966.
94. GRANICK S., KAPPAS A. - *J. Biol. Chem.*, 242: 4587, 1967.
95. KAPPAS A., SONG C.S., LEVERE RD., SACHSON R.A., GRANICK S. - *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 61: 509, 1968.
96. GAJDOS A. - *Médecine et Biochimie*. Masson et Cie.: Paris, 1967.

97. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. - *Porphyrires et Porphyries. Biochemie et Clinique.* Masson et Cie.: Paris, 1969.
98. WATSON C.J., RUNGE W., BOSSENMAIER I. - *Metabolism*, 11: 1129, 1962.
99. DE MATTEIS F. - *Sem. in Hemat.*, 5: 409, 1968.
100. DE MATTEIS F. - *Proc. Eur. Soc. Study Drug Toxic.* Vol. 7, Rome: Itália, Jan. 1966.
101. MARKS G.S., HUNTER E.G., TERNER U.K., SCHRECK D. - *Biochem. Pharmac.*, 14: 1077, 1965.
102. SCHMID R - *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 104: 1034, 1963.
103. GIBSON J.B., GOLDBERG A. - *J. Path. Bact.*, 71: 495, 1956.
104. RIDLEY A., HIERONS R., CAVANAGH J.B. - *Lancet*, II: 708, 1968.
105. ST. HILAIRE J.M., LANGEVIN H. - *L'Union Méd. Can.*, 97: 1266, 1968.
106. GOULON M., MARGAIRAZ A., NOUAILHAT F. - *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 115: 1135, 1964.
107. WALDENSTRÖM J. - *Acta Med. Scand.*, Supl., 82: 254, 1937.
108. WETTERBERG L. - *A Neuropsychiatric and Genetical Investigations of Acute Intermittent Porphyria.* Svenska Borforlaget: Stockholm, 1967.
109. LAMBERG B.A., KOCKELO P., RUNEBERG L. - *Acta Med. Scand.*, 185: 415, 1969.
110. HELLMAN E.S., TSCHUDY D.P., ROBBINS J., RALL J.E. - *J. Clin. Endocr. Metab.*, 23: 1185, 1963.
111. GOLDBERG M. - *Am. J. Med.*, 35: 293, 1963.
112. HELLMAN E.S., TSCHUDY D.P., BARTTER F.C. - *Am. J. Med.*, 32: 734, 1962.
113. LUDWIG G.D., GOLDBERG M. - *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 104: 710, 1963.
114. NIELSEN B., THORN N.A. - *Am. J. Med.*, 38: 345, 1965.
115. PERLORTH M.G., TSCHUDY D.P., MARVER H.S., BEKAFD C.W., ZEIGEL R.F., REHCIGL M.Jr., COLLINS A., - *Am. J. Med.*, 41: 149, 1966.
116. TSCHUDY D.P. - *Sem. in Hematol.*, 5: 370, 1968.
117. PERLORTH M.G., TSCHUDY D.P., WAXMAN, A., ODELL W.D. - *Metabolism*, 16: 87, 1967.
118. GIBSON K.D. - *Ciba Foundation Symposium. Porphyrin Biosynthesis and Metabolism.* J. & A Churchill, Ltd.: London, p. 24, 1955.
119. GRANICK S., VAN DEN SCHRICEK N.G. - *Proc. Soc. Exp. Biol Med.*, 88: 270, 1955.
120. HOFFBAUER F.W., WATSON C.J., SCHWARTZ S. - *Proc. Soc. Exp. Biol Med.*, 83: 232, 1953.
121. WATSON C.J., TADDEINI L., BOSSENMAIER I. - *J.A.M.A.*, 190: 501, 1964.
122. WATSON C.J., BOSSENMAIER I., CARDINAL R. - *J.A.M.A.*, 175: 1087, 1961.
123. ACKER B., COOPER J.E., GRAY C.A., KELLY M., NICHOLSON O.C. - *Lancet*, 1: 1256, 1961.
124. HAEGER-ARONSEN B. - *Lancet*, 275: 606, 1958.
125. COOKSON G.H., RIMINGTON C. - *Biochem. J.*, 57: 476, 1954.
126. TSCHUDY D.P. - *J.A.M.A.*, 191: 718, 1965.
127. WETTERBERG L., HAEGER-ARONSEN B., STATHERS G. - *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 22: 131, 1963.
128. CHILSON J.J.Jr. - *South. Med. Assoc.*, 62: 213, 1969.
129. HAEGER-ARONSEN B. - *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 14: 397, 1962.
130. CHU T.C., CHU E.J. - *Clin. Chem.* 13: 371, 1967.
131. WATSON C.J., BERG M.H., HAWKINSON V.E., BOSSENMAIER I. - *Clin. Chem.*, 6: 61, 1960.
132. DOWDLE E.B., MUSTARD P., EALES L. - *S. Afr. Med. J.*, 41: 1093, 1967.
133. NAKAO K., WADA O., KITANURA T., VONO K., URATA G. - *Nature*, 210: 838, 1966.
134. TSCHUDY D.P., PERLORTH M.G., MARVER H.S., COLLINS A., HUNTER, G.J., REHCIGL M.Jr. - *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 53: 841, 1965.
135. TSCHUDY D.P. - *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 151: 850, 1968.
136. GRANICK S., URATA S. - *J. Biol. Chem.*, 238: 821, 1963.
137. GRANICK S. - *J. Biol. Chem.* 241: 1359, 1966.
138. ROSE J.A., HELLMAN E.S., TSCHUDY D.P. - *Metabolism*, 10: 514, 1961.
139. FELSCHER B.F., REDEKER A.G. - *Medicine*, 46: 217, 1967.
140. WELLAND F.H., HELLMAN E.S., GADDIS E.M., COLLINS A., HUNTER E.W.Jr., TSCHUDY D.P. - *Metabolism*, 13: 232, 1964.

141. DELEÑA S.A., BROWN H. - *Clin. Res.*, 17:43, 1969.
142. KNUDSEN K.B., SPARBERG M., LECOCQ F. - *New Engl. J. Med.*, 277: 350, 1967.
143. TSCHUDY D.P., WELLAND F.H., COLLINS A., HUNTER G.W.Jr. - *Metabolism*, 13: 396, 1964.
144. MARVER H.S., COLLINS A., TSCHUDY D.P., REHCIGL M.Jr. - *J. Biol. Chem.*, 241: 4223, 1966.
145. SCHMID R., SCHWARTZ S. - *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 81: 685, 1952.
146. SCHMID R., FIGEN J.F., SCHWARTZ S. - *J. Biol. Chem.*, 217: 263, 1955.
147. MARVER H.S., TSCHUDY D.P., PERLORTH M.G., COLLINS A. *Science*, 154: 501, 1966.
148. WAXMAN A.D., COLLINS A., TSCHUDY D.P. - *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 24: 675, 1966.
149. RIMINGTON C. - *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 104: 666, 1963.
150. LABBÉ RF. - *Lancet*, I: 1361, 1967.
151. TALMAN E.L., LABBÉ RF., ALDRICH RA., SEARS D. - *Arceh. Biochem. Biophy.*, 80: 446, 1959.
152. GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. - *Nature*, 199: 1093, 1963.
153. ACKNER B., COOPER J.E., GRAY C.H., KELLY M. - *J. Psychos. Res.*, 6: 1, 1962.
154. HELLMAN E.S., TSCHUDY D.P., ROBBINS J., RALL J.E. - *J. Clin. Endocr.*, 23: 1185, 1963.
155. HOLLANDER C.S., SCOTT RL., TSCHUDY D.P., PERLORTH M.G., W AXMAN A., STERLING K. - *New Engl. J. Med.*, 277: 995, 1967.
156. TADDEINI L., NORDSTRÖM K.L., WATSON C.J. - *Metabolism*, 13: 691, 1964.
157. LEES RS., SONG C.S., LEVERE R.D., KAPPAS A. - *New Engl. J. Med.*, 282: 432, 1970.
158. LEVERE RD., KAPPAS A. - *Adv. Clin. Chem.*, 11: 133, 1968.
159. PERAINO C., PITOT H.C. - *J. Biol Chem.*, 239: 4308, 1964.
160. BARNES H.D. - *S. Afr. J. Clin. Sci.* 2: 117, 1951.
161. DEAN G. - *Brit. Med. J.*, 2: 1291, 1953.
162. DEAN G., BARNES H.D. - *Brit. Med. J.*, 2: 89, 1955.
163. DEAN G. - *S. Afr. J. Lab. Clin. Med.*, 9: 145, 1963.
164. EALES L. - *Ann. Rev. Med.*, 12: 251, 1961.
165. EALES L., LINDER G.C. - *S. Afr. Med. J.*, 36: 284, 1962.
166. DEAN G. - *The Porphyrrias: Story of Inheritance and Environment*. Pitman Med. Publ. Co. London, 1963.
167. EALES L. - *S. Afr. J. Lab. Clin. Med.*, 6: 63, 1960.
168. DEAN G., BARNES H.D. - *S. Afr. Med. J.*, 33: 274, 1959.
169. EALES L. - *S. Afr. Med. J.*, 33: 822, 1959.
170. HAMNSTRÖM B., HAEGER-ARONSEN B., WALDENSTRÖM J., HYSING, B., MOLANDER J. -*Brit. Med J.*, 4: 449, 1967.
171. SWEENEY G.D. - *S. Afr. J. Lab. Clin. Med.*, 9: 182, 1963.
172. EALES L., DOWDLE E.B., SAUNDERS S.J., SWEENEY G.D. - *S. Afr. J. Lab. Clin. Med.*, 9: 126, 1963.
173. PERLORTH M.G., TSCHUDY D.P., RATNER A., SPAUR W., REDEKER A. - *Metabolism*, 17: 571, 1968.
174. DOWDLE E.B. - *S. Afr. J. Lab. Clic. Med.*, 9: 220, 1963.
175. DOWDLE E.B., SWEENEY G.D., SAUNDERS S.J., EALES L. - *Nat. Conf. on Nuclear Energy: Application of Isotopes and Radiation*. Pretória, República da África do Sul, 1963.
176. DOWDLE E., MUSTARD P., SPONG N., EALES L. - *Clic. Sci.*, 34: 233, 1968.
177. WALDENSTRÖM J., HAEGER-ARONSEN B. - *Brit. Med. J.*, 2: 272, 1963.
178. LAMONT M.McE., HATHORN M., JOUBERT S.M. - *Quart. J. Med.*, 30: 373, 1961.
179. UYS C.J., EALES L. - *S. Afr. J. Lab. Clin. Med.*, 9: 190, 1963.
180. KALIVAS J.T., PATHAK M.A., FITZPATRICK T.B. - *Lancet*, I: 1184, 1969.
181. STRICKLAND G.T. - *Am. J. Gastroent.*, 50: 202, 1968.
182. BAKER H., TURNBULL A. - *Proc. R. Soc. Med.*, 62: 590, 1969.
183. THEOLOGIDES A., KENNEDY B.J., WATSON C.J. - *Metabolism*, 13: 391, 1964.
184. BECKER F.T. - *Arch. Dermat.*, 92: 252, 1965.
185. COPEMAN P.W.M., CRIPPS D.J., SUMMERLY R. - *Brit. Med. J.*, 1: 461, 1966.
186. WARIN R.P. - *Brit. J. Dermat.*, 75: 298, 1963.

187. ZIMMERMAN T.S., McMILIN J.M., WATSON C.J. - *Arch. Int. Med.*, 118: 229, 1966.
188. CRIPPS D.J., CURTIS A.C. - *Arch. Dermat.*, 86: 572, 1962.
189. FELSHER F.F., REDEKER A.G. - *Medicine*, 45: 575, 1966.
190. MARSDEN C.W. - *Brit. J Dermat.*, 71: 219, 1959.
191. SWEENEY G.D., SAUNDERS S.J., DOWDLE E.B., EALES L. - *Brit. Med. J.*, 1: 1281, 1965.
192. TIO H., LEIJNSE B., JARRET A., RIMINGTON C. - *Clin. Sci.*, 16: 517, 1957.
193. BRAUN A., BERMAN J. - *Acta Univ. Casol. Med.*, 8: 597, 1959.
194. ASMAL AC., VINICK A.I., JOUBERT S.M. - *S. Afr. Med. J.*, 44: 781, 1970.
195. RIMINGTON C. - *S. Afr. J. Lab. Clin. Med.*, 9: 255, 1963.
196. ELDER G.H., CHAPMAN J.R. - *Biochim. Biophys. Acta.*, 208: 535, 1970.
197. DOWDLE E., GOLSWAIN P., SPONG N., EALES L. - *Clin. Sci.*, 39: 147, 1970.
198. CHU T.C., CHU E.J.H. - *J. Biol Chem.*, 234: 2741, 1959.
199. LOCKWOOD W.H., DAVIES J.L. - *Clin. Chim. Acta*, 7: 3101, 1962.
200. BARNES H.D. - *S. Afr. Med. J.*, 32: 680, 1958.
201. LUNDVALL O., ENERBÄCK L. - *J. Clin. Path.*, 22: 704, 1969.
202. WELLAND F.H., CARLSEN R.A. - *Arch. Dermat.*, 99: 451, 1969.
203. EPSTEIN J.H., REDEKER A.G. - *Arch. Dermat.*, 92: 286, 1965.
204. EPSTEIN J.H., REDEKER A.G. - *New Engl. J. Med.*, 279: 1301, 1968.
205. HICKMAN R., SAUNDERS S.J., EALES L. - *S. Afr. Med. J.*, 41: 456, 1967.
206. DANDY C.W.E., KOVAL A., WYLLIE J. - *Canad. Med. Assoc. J.*, 94: 1358, 1966.
207. EPSTEIN J.H., PINSKI J.B. - *Arch. Dermat.*, 92: 362, 1965.
208. KRAMER, S. - *S. Afr. J. Lab. Clin. Med.*, 9: 283, 1963.
209. SAUNDERS S.J. - *S. Afr. J. Lab. Clin. Med.*, 9: 277, 1963.
210. LEVERE R.D. - *Blood*, 28: 569, 1966.
211. ZAIL S.S., JOUBERT S.M. - *Brit J. Haemat.*, 15: 123, 1968.
212. GOLSWAIN P., DOWDLE E., SPONG N., EALES L. - *Clin. Sci.*, 39: 159, 1970.
213. DOGRAMACI I. - *Adv. Pediat.*, 13: 11, 1964.
214. GOLDBERG A., RIMINGTON C., LOCHHEAL A.C. - *Lancet*, 1: 632, 1967.
215. WATSON C.J., SCHWARTZ S., SCHULZE W., JACOBSON L.O., ZAGARIA, R. - *J. Clin. Invest.*, 28: 465, 1949.
216. SMART G.A., HERBERT F.K., WHITTAKER N., BARNES H.D. - *Lancet*, I: 318, 1965.
217. COWGER N.L., LABBÉ R.F. - *Lancet*, I: 88, 1965.
218. BARNES H.D., HITTAKER N. - *Brit. Med. J.*, II: 1102, 1965.
219. WITH T.K. - *Lancet*, I: 916, 1965.
220. CONNON J.J., TURKINGTON V. - *Lancet*, II: 263, 1968.
221. HAEGER-ARONSEN B., STATHERS G., SWAHN G. - *Ann. Int. Med.* 69: 221, 1968.
222. LOMHOLT J.C., WITH T.K. - *Acta Med. Scand.*, 186: 83, 1969.
223. CRIPPS D.J., PETERS H.A. - *Arch. Neurol.*, 23: 80, 1970.
224. DEAN G., KRAMER S., LAMB P. - *S. Afr. Med. J.*, 43: 138, 1969.
225. MARTINS E SILVA J.A., MANSO C. - A publicar.
226. BERGER H., GOLDBERG A. - *Brit Med. J.*, II: 85, 1955.
227. WITH T.K. - *Acta Med. Scand.*, 186: 117, 1969.