

Patrocínio:



# Módulo 1



Aula 1

O que são porfirias



Aula 2

Via de biossíntese do heme



Aula 3

Classificação e epidemiologia



Aula 4

Genética

# Aula 1: O que são porfirias?

**Michelle Abdo Paiva**  
Médica Neurologista pelo HC-FMUSP  
Doutoranda em Neurologia



Patrocínio:

# PORFIRIAS

Grupo heterogêneo de doenças

**Falha no metabolismo do heme**

As  
porfirias  
são  
raras,  
mas  
existem !

# SÍNTESE DO HEME



Eritrocitária

(85%)



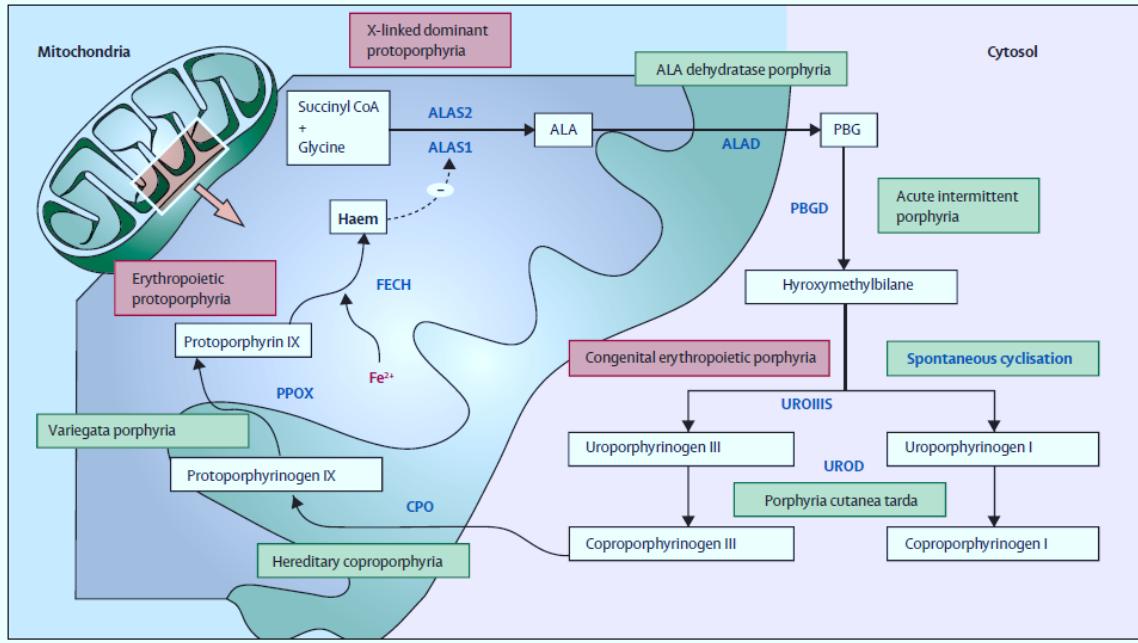
Hepática



8 passos

por enzimas específicas

# SÍNTSE DO HEME



# CLASSIFICAÇÃO



Clínica

Cutânea

OU

Neurovisceral/Aguda

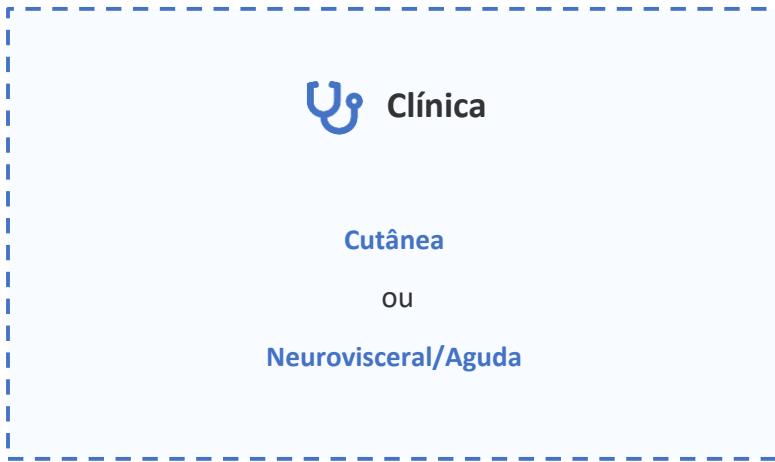


Bioquímica

Hepática

OU

Eritropoética



# EPIDEMIOLOGIA



## Doença rara:

- 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos
- 1,3 pessoas a cada 2 mil indivíduos

Dados disponíveis – EUA / Europa



## Porfirias agudas

### Prevalência geral:

**5 em 100.000**

### Porfíria Intermitente Aguda (AIP):

**1 em 2.000 a 1 em 100.000**  
na Europa

## Porfirias cutâneas

### Porfíria Cutânea Tarda (PCT):

**P 1:25.000**  
nos Estados Unidos

### Protoporfíria eritropoietica (EPP):

**P 1:75.000 a 1:200.000**

# Agudas

## SNA

Dor abdominal, torácica, lombar  
Hiponatremia  
Hipertensão  
Taquicardia  
Náusea e vômito  
Constipação

## SNC

Confusão  
Ansiedade  
Alterações cognitivas  
Depressão  
Convulsão  
Alucinações

## SNP

Dor neuropática  
Fraqueza muscular  
Insuficiência respiratória  
Alterações de sensibilidade

## Cutâneo

Lesões em área fotoexpostas

## Complicação crônica

Hepatocarcinoma • Doença renal crônica • Neuropatia • Hipertensão

### CNS manifestations

- Confusion
- Anxiety
- Memory loss
- Depression
- Tiredness
- Seizures<sup>a</sup>
- Hallucinations<sup>a</sup>

### PNS manifestations

- Neuropathic pain
- Sensory loss
- Muscle weakness
- Paralysis<sup>a</sup>
- Respiratory failure<sup>a</sup>

### ANS manifestations

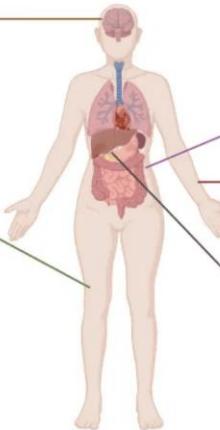
- Severe pain in the abdomen, chest, or back
- Hyponatremia
- Hypertension
- Tachycardia
- Nausea and vomiting
- Constipation

### Cutaneous manifestations<sup>b</sup>

- Lesions on sun-exposed skin

### Long-term complications

- HCC
- CKD
- Neuropathy
- Hypertension





## Sintomas Neurológicos

Dor abdominal

85-95%

Neuropatia periférica

40-60%

Fraqueza muscular

40-60%

Convulsões

10-20%



## Sintomas Psiquiátricos

Ansiedade e depressão

40-60%

Confusão mental

30-50%

Alucinações

10-30%

Insônia

30-50%



## Sintomas Cardiovasculares

Taquicardia

60-80%

Hipertensão

40-60%

Arritmias

20-40%

Dor torácica

15-30%

## Cutâneas

**Não bolhosas - EPP**



## Cutâneas

### Bolhasas - PCT



## Cutâneas

Bolhosas - CEP





## Diagnóstico

Exames específicos com cuidados técnicos específicos

- Fotoproteção
- Disponibilidade baixa



## Tratamento

Tratamento específico existe

- Hemina, givosirana
- Fotoproteção, flebotomia, afemelanotide, entre outros

# Relevância

As porfirias podem se apresentar a qualquer especialista!

Nos casos agudos, desfecho é tempo dependente.

Estejam atentos às zebras!

**PEQUENA  
IMITADORA**

*Jan Waldenström*

# Aula 2: Via de Biossíntese do Heme

**Michelle Abdo Paiva**  
Médica Neurologista pelo HC-FMUSP  
Doutoranda em Neurologia



Patrocínio:

# Heme

Cofator essencial em proteínas com papel crítico no metabolismo celular



**Hemoglobina**

Transporte de oxigênio



**Mioglobina**

Armazenamento de oxigênio



**Citocromo P450**

Metabolismo de drogas e hormônios



**Citocromo C**

Cadeia respiratória



**Catalase e Peroxidase**

Proteção contra estresse oxidativo

# Síntese do Heme



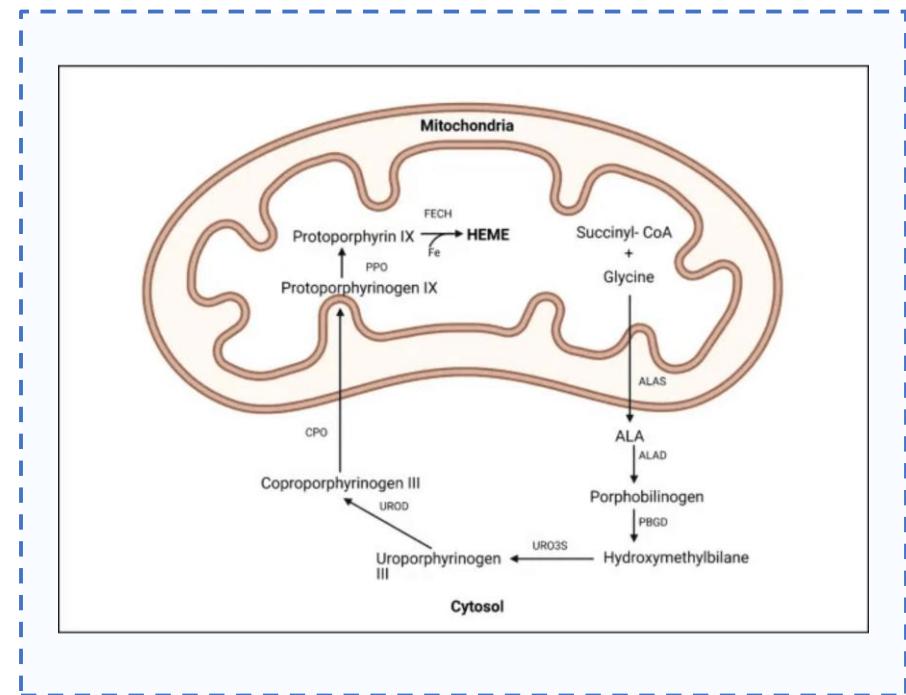
Inicia na mitocôndria



Continua no citosol



Finaliza na mitocôndria



# Síntese do Heme

## Vias hepática e eritropoética



**Via hepática:** Síntese de heme para citocromos P450, catalases, peroxidases



**Via eritropoética:** Síntese de heme para hemoglobina

# Síntese do Heme

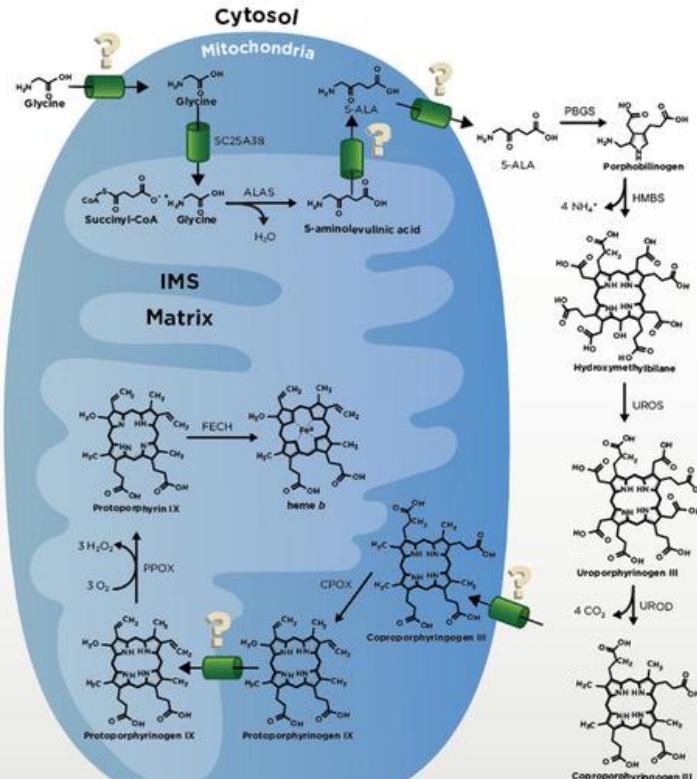


## 8 reações enzimáticas

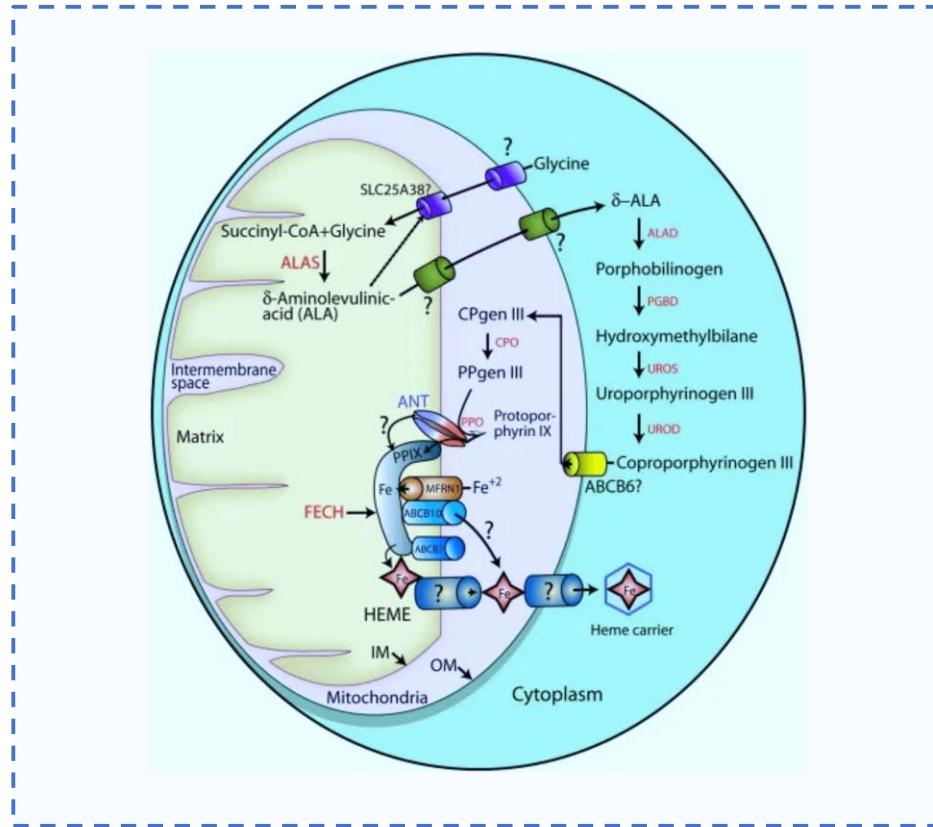
- Cada reação é catalisada por uma **enzima específica**
- Ocorrem alternadamente entre **mitocôndria e citosol**
- Primeira e últimas três etapas: mitocôndria
- Etapas intermediárias: citosol

## Consequências dos bloqueios

- **Acúmulo de precursores:** porfirinas e/ou precursores ALA e PBG
- **Manifestações clínicas variadas** dependendo do local do bloqueio enzimático
- Determina o tipo específico de porfiria e seu fenótipo clínico



# Diagrama da Via de Biossíntese

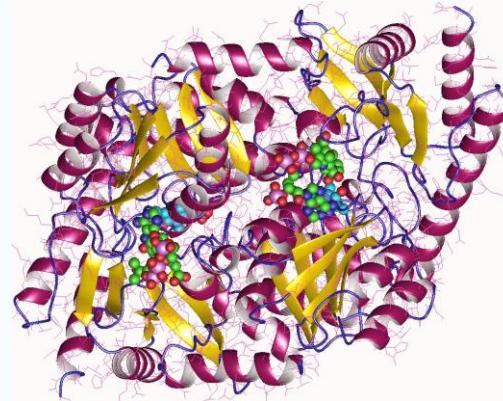


ALAS1 é a enzima limitante da via hepática



## Ativadores

- **Drogas**  
Barbitúricos, sulfonamidas
- **Hormônios**  
Progesterona, estrógeno
- **Jejum**
- **Estresse**



Continua no próximo slide: Mecanismo de feedback negativo

## Via Hepática – ALAS1 (continuação)



### Feedback Negativo

- O **Heme** exerce feedback negativo sobre a ALAS1
- Quando há excesso de heme, a produção de ALAS1 é inibida
- Este mecanismo regula a síntese do heme

## ALAS1

Ácido δ-aminolevulínico sintase 1

# Via Eritropoética (ALAS2)

## ALAS2

Ácido δ-aminolevulínico sintase 2 — Enzima da via eritropoética

### Regulação Eritropoética

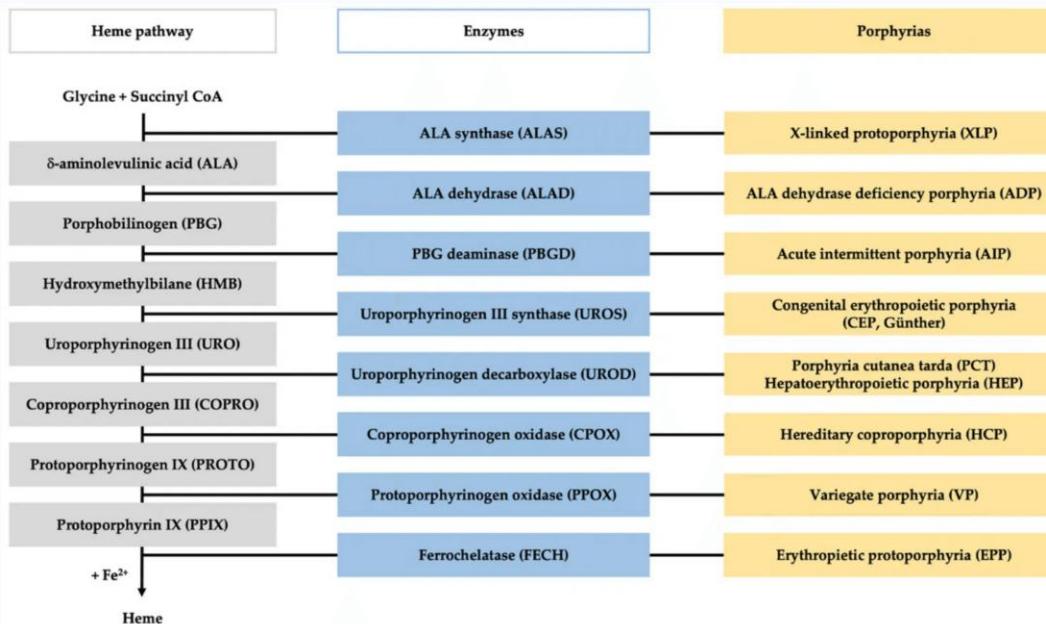
- Regulada por **eritropoietina**
- **Não sofre feedback negativo** pelo heme
- Coordenada com **disponibilidade de ferro**
- Essencial para produção de hemoglobina

### Coordenação Ferro-Heme

- Síntese de heme **coordenada** com disponibilidade de ferro
- Essencial para **formação de hemoglobina**
- Regulação **diferente** da via hepática
- Responde a demandas eritropoéticas

# Cada passo = um tipo de porfírias

Cada deficiência enzimática na via de biossíntese do heme resulta em um tipo específico de porfíria



# Enzimas e Porfiras - Diagrama de Correspondência



Porfiras Agudas

Porfiras Cutâneas

Porfiras Eritropoéticas

# Conclusão



O local do bloqueio enzimático determina o **fenótipo clínico** da porfiria



Compreender a via de biossíntese **orienta o diagnóstico específico**



O conhecimento da deficiência enzimática **direciona a terapia adequada**

# Aula 3: Classificação e Epidemiologia

**Michelle Abdo Paiva**  
Médica Neurologista pelo HC-FMUSP  
Doutoranda em Neurologia



# CLASSIFICAÇÃO



Clínica

Cutânea

OU

Neurovisceral/Aguda



Bioquímica

Hepática

OU

Eritropoética

# Porfirias Hepáticas

Porfirias  
Hepáticas

Porfirias  
Eritropoiéticas

Subdivisão das Porfirias Hepáticas:

Cutâneas

Agudas

# Porfirias Agudas

## Porfirias Agudas

- Sintomas neuroviscerais
- Dor abdominal
- Neuropatia
- Sintomas psiquiátricos

## Porfirias Cutâneas Bolhosas

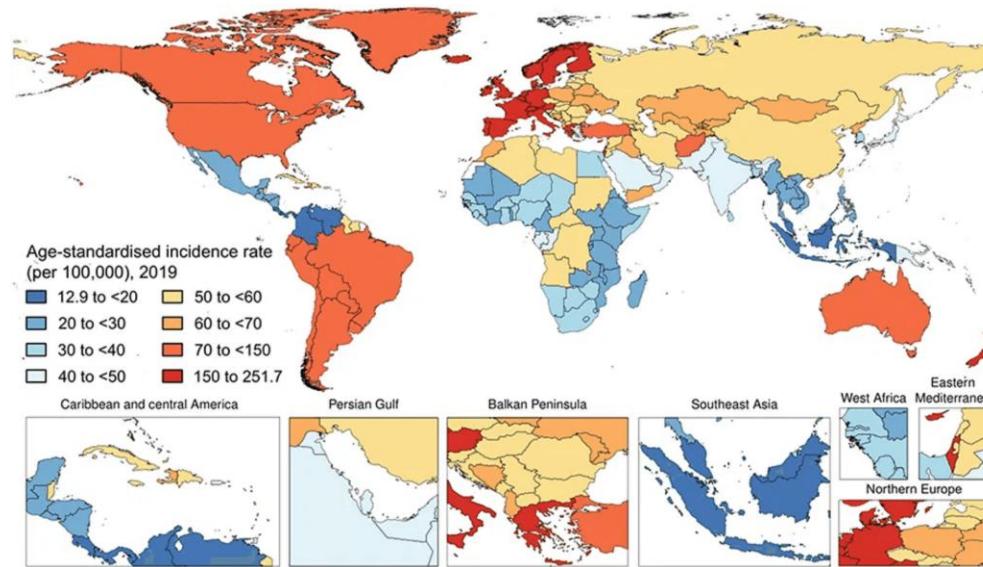
- Fotossensibilidade
- Bolhas
- Fragilidade cutânea

## Porfirias Cutâneas Não Bolhosas

- Fotossensibilidade
- Sem bolhas
- Edema e eritema

# Porfírias Agudas

## Distribuição Geográfica



### AIP

#### Porfiria Aguda Intermitente

Maior prevalência na Escandinávia

### VP

#### Porfiria Variegata

Maior prevalência na África do Sul

# Prevalência e Incidência



## Prevalência estimada (por milhão)

AIP	5-10
-----	------

VP	3
----	---

HCP	2
-----	---

PCT	1-25
-----	------

EPP	1-9
-----	-----

CEP	<1
-----	----

Continua no próximo slide: Incidência anual

# Prevalência e Incidência

Incidência anual (por milhão)

AIP

0,13

PCT

0,4-0,8

# População

## Porfirias Agudas



Idade

Pico de incidência entre **25-45 anos**



Sexo

Mais comum em **mulheres** (proporção **3:1**)

## Porfirias Cutâneas



Idade

Mais comum em **adultos (40-60 anos)**



Sexo

Varia conforme o **tipo específico**

# América Latina e Brasil



## Lacuna de dados epidemiológicos

### Necessidade de Estudos

- Poucos estudos populacionais na América Latina
- Dados limitados sobre prevalência e incidência no Brasil
- Necessidade de registros nacionais de porfirias
- Importância de estudos colaborativos regionais



Região com escassez de dados epidemiológicos

# Aula 4: Genética

**Michelle Abdo Paiva**  
Médica Neurologista pelo HC-FMUSP  
Doutoranda em Neurologia

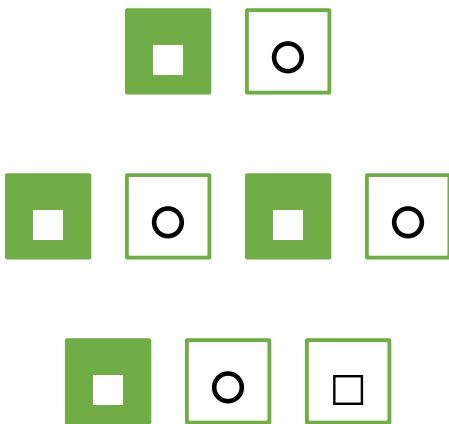


Patrocínio:

# Tipos de Herança Genética e Penetrância

Tipos de Herança	Penetrância
<b>Autossômica Dominante</b> Um alelo alterado é suficiente	<b>Definição</b> Probabilidade de um indivíduo com genótipo específico manifestar o fenótipo
<b>Autossômica Recessiva</b> Dois alelos alterados são necessários	<b>Penetrância Completa</b> 100% dos portadores manifestam
<b>Ligada ao X</b> Gene localizado no cromossomo X	<b>Penetrância Incompleta</b> <100% dos portadores manifestam

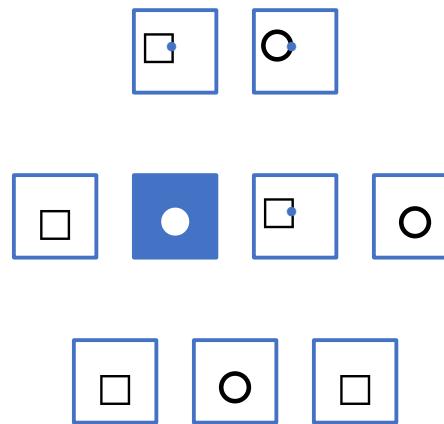
## Autossômica Dominante



### Características:

- Aparece em todas as gerações
- 50% de chance de transmissão
- Afeta ambos os sexos igualmente
- Exemplos: AIP, VP, HCP

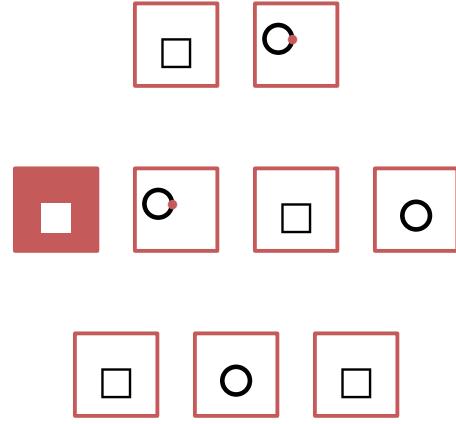
## Autossômica Recessiva



### Características:

- Pode pular gerações
- 25% de chance se ambos portadores
- Afeta ambos os sexos igualmente
- Exemplos: CEP, ALA-D

## Ligada ao X Recessiva



### Características:

- Afeta principalmente homens
- Mulheres são portadoras
- Não há transmissão homem-homem
- Exemplo: EPP-X

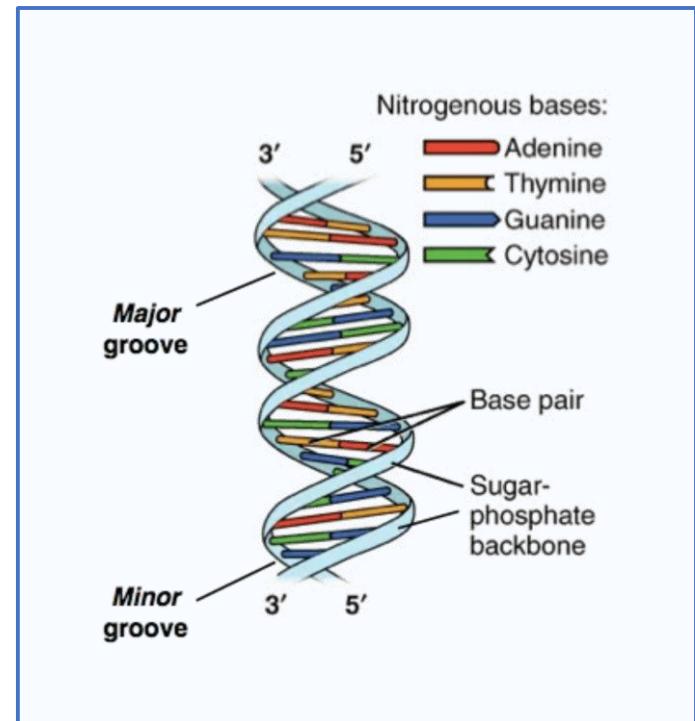
# Classificações de Variantes Genéticas

## Classificações ACMG

- Patogênica
- Provavelmente patogênica
- Variante de significado incerto (VUS)
- Provavelmente benigna
- Benigna

## Tipos de Variantes Genéticas

- **Missense:** troca de aminoácido
- **Nonsense:** códon de parada prematuro
- **Frameshift:** inserção/deleção alterando quadro de leitura
- **Splicing:** alteração no processamento do RNA



Estrutura molecular do DNA

# Mutação de Novo

## Mutação de Novo

- Variante **não herdada dos pais**
- Ocorre **pela primeira vez** no indivíduo
- Importante em **casos esporádicos**

# Modos de Herança em Porfírias

## Autossômica Dominante

AIP (Porfiria Aguda Intermitente)

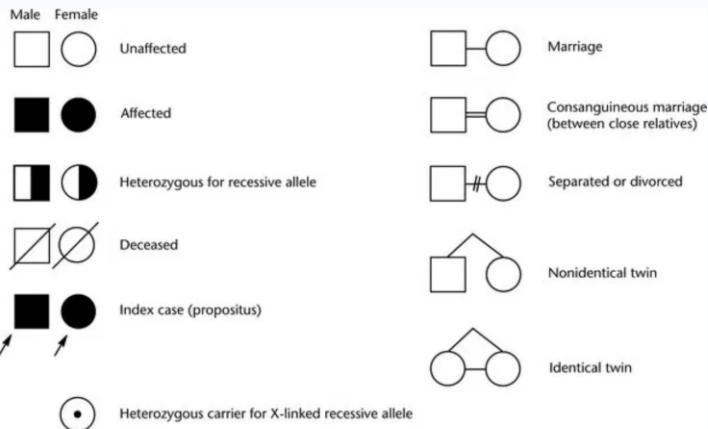
VP (Porfiria Variegata)

HCP (Coproporfíria Hereditária)

## Autossômica Recessiva

ALA-D (Porfiria por Deficiência de ALA-Desidratase)

CEP (Porfiria Eritropoietica Congênita)



Continua no próximo slide: Ligada ao X e Variável/Esporádica

Guia de padrões de herança genética

# Modos de Herança em Porfírias

## Ligada ao X

EPP ligada ao X (Protoporfíria Eritropoietica ligada ao X)

## Variável / Esporádica

PCT (Porfiria Cutânea Tardia)

Pode ser familiar ou esporádica

# Variabilidade clínica



**Penetrância baixa:** Nem todos os portadores de mutações desenvolvem sintomas clínicos

## Penetrância baixa nas porfiras

- Apenas **10-20%** dos portadores de mutações desenvolvem sintomas
- Maioria permanece **assintomática** ao longo da vida
- Importante para **aconselhamento genético familiar**

*Continua no próximo slide: Fatores que influenciam e Implicações clínicas*

# Variabilidade clínica

## Fatores que influenciam a manifestação

- **Fatores ambientais:** drogas, hormônios, jejum, álcool
- **Fatores genéticos:** outras variantes modificadoras
- **Fatores fisiológicos:** estresse, infecções

## Implicações clínicas

- Necessidade de **triagem familiar** mesmo em assintomáticos
- **Educação** sobre fatores desencadeantes
- **Monitoramento preventivo** de portadores

# Conclusão



**Genética não é destino** — A penetrância incompleta significa que nem todos os portadores desenvolverão sintomas



**Triagem familiar é essencial** — Identificar portadores assintomáticos permite prevenção, aconselhamento genético e monitoramento



**Educação e acompanhamento** — O conhecimento sobre fatores desencadeantes e o acompanhamento médico regular são fundamentais para a qualidade de vida