

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**

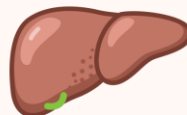
As  
porfirias  
são  
raras,  
mas  
existem !

# SÍNTESE DO HEME



**Eritrocitária**

(85%)



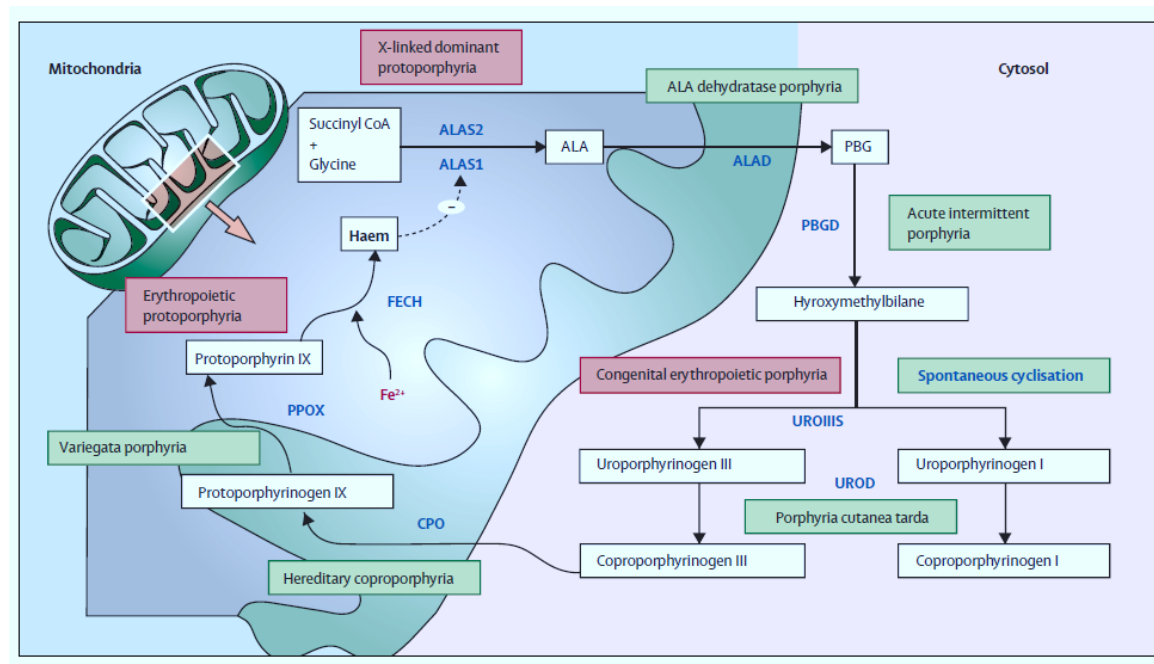
**Hepática**



**8 passos**

por enzimas específicas

# SÍNTESE DO HEME



# CLASSIFICAÇÃO



Clínica

Cutânea

ou

Neurovisceral/Aguda



Bioquímica

Hepática

ou

Eritropoiética

## Doença rara:

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

Dados disponíveis – EUA / Europa



## Porfírias agudas

### Prevalência geral:

**5 em 100.000**

### Porfíria Intermitente Aguda (AIP):

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

## Porfírias cutâneas

### Porfíria Cutânea Tarda (PCT):

**P 1:25.000**

nos Estados Unidos

### Protoporfíria eritropoiética (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

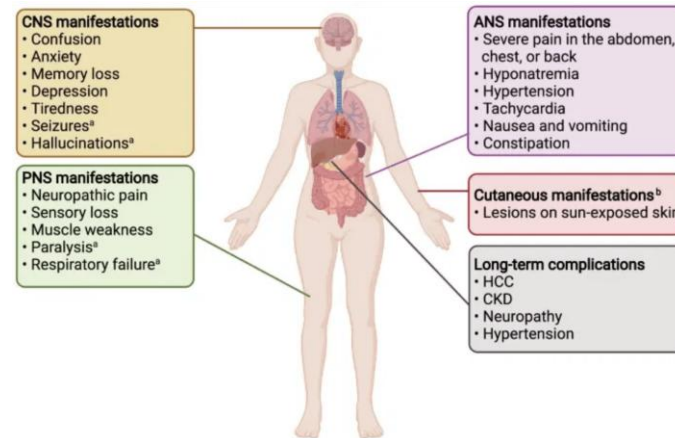
Dor neuropática  
Fraqueza muscular  
Insuficiência respiratória  
Alterações de sensibilidade

## Cutâneo

Lesões em área fotoexpostas

## Complicação crônica

Hepatocarcinoma • Doença renal crônica • Neuropatia • Hipertensão





### 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

Bolhosas - 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 porfírias 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



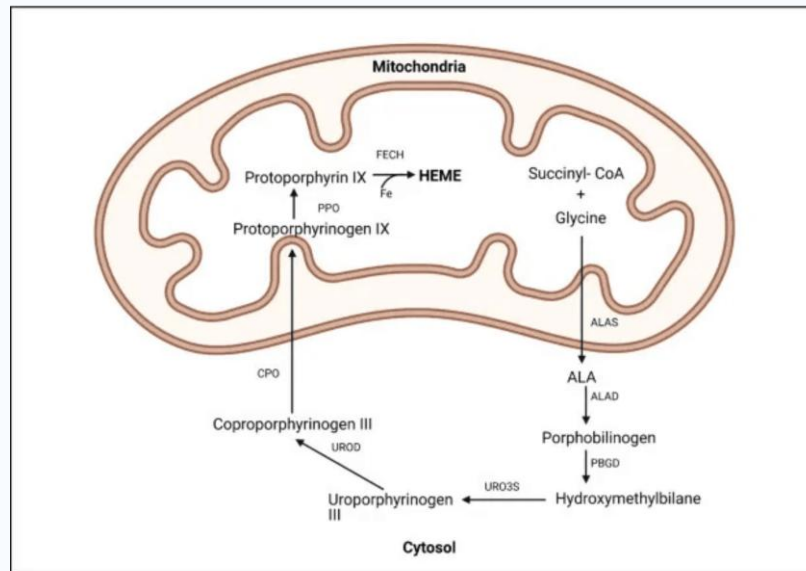
Inicia na mitocôndria



Continua no citosol



Finaliza na mitocôndria



# Síntese do Heme

## Vias hepática e eritropoiética



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



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

## Síntese do Heme

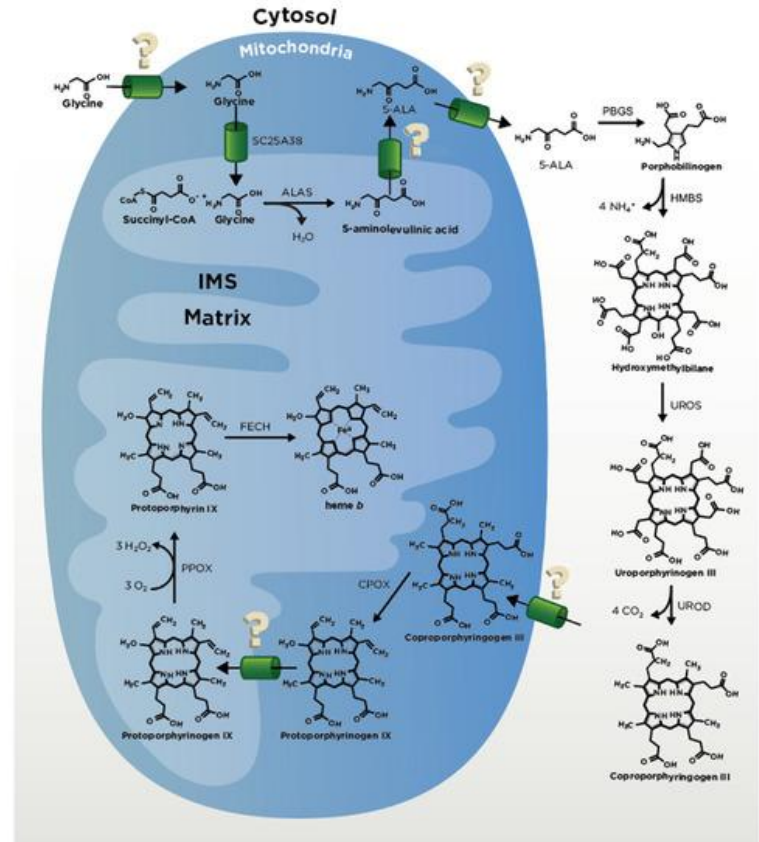


## 8 reações enzimáticas

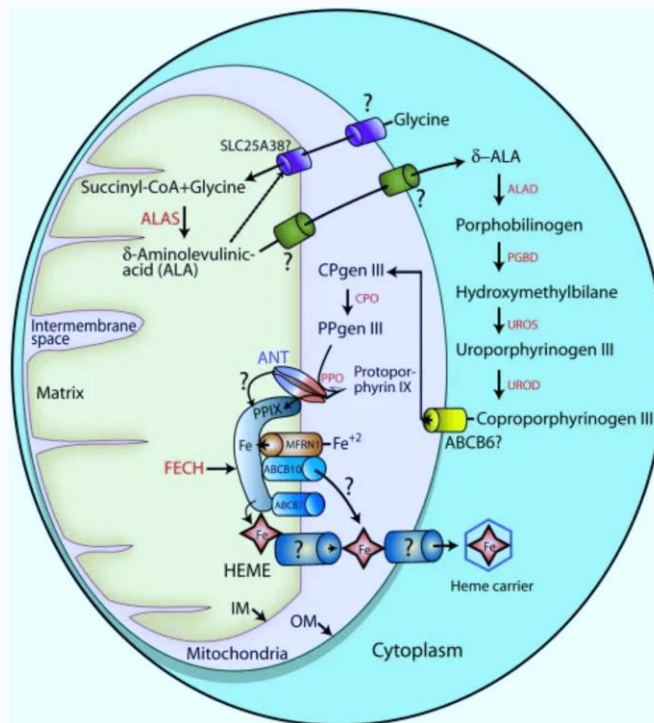
- Cada reação é catalisada por uma **enzima específica**
- Ocorrem alternadamente entre **mitocôndria e citosol**
- Primeira e últimas três etapas: mitocôndria
- Etapas intermediárias: citosol

## 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 porfíria e seu fenótipo clínico



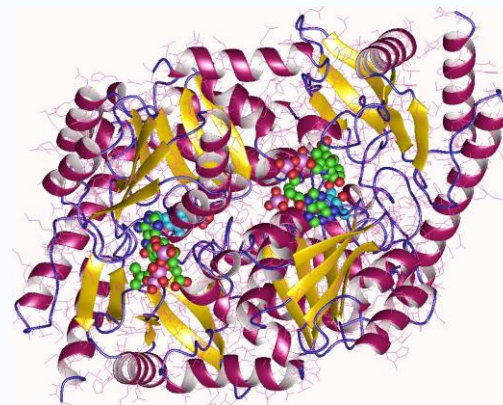
# Diagrama da Via de Biossíntese



**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  $\delta$ -aminolevulínico sintase 1

# Via Eritropoiética (ALAS2)

## ALAS2

Ácido  $\delta$ -aminolevulínico sintase 2 — Enzima da via eritropoiética

### Regulação Eritropoiética

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

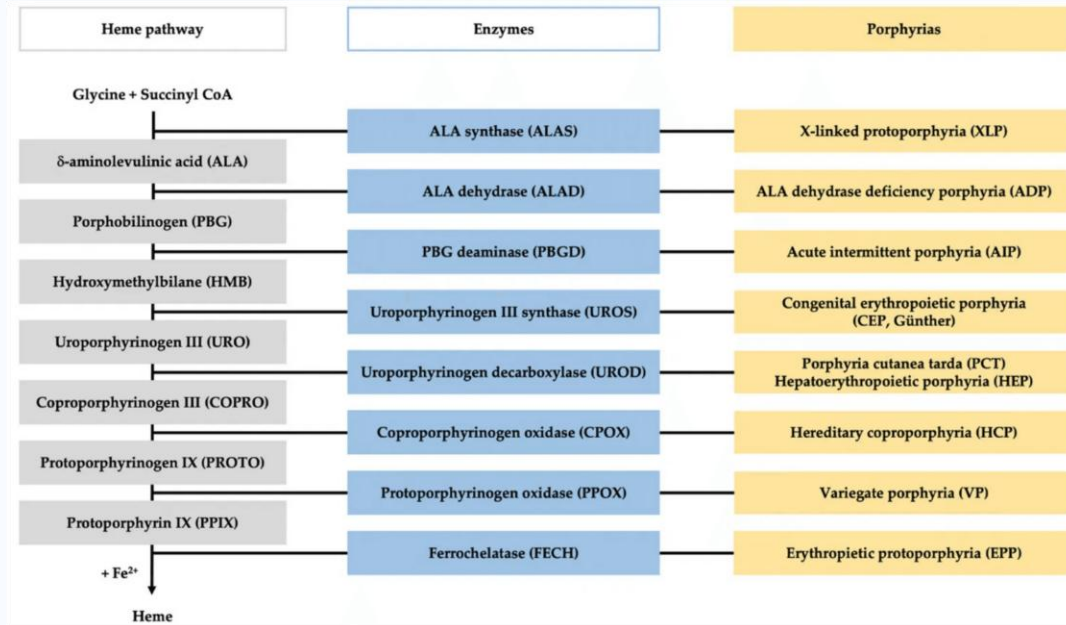
### Coordenação Ferro-Heme

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



# Cada passo = um tipo de porfirias

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





# Conclusão



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



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



Patrocínio:

# CLASSIFICAÇÃO



Clínica

Cutânea

ou

Neurovisceral/Aguda



Bioquímica

Hepática

ou

Eritropoiética

# 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

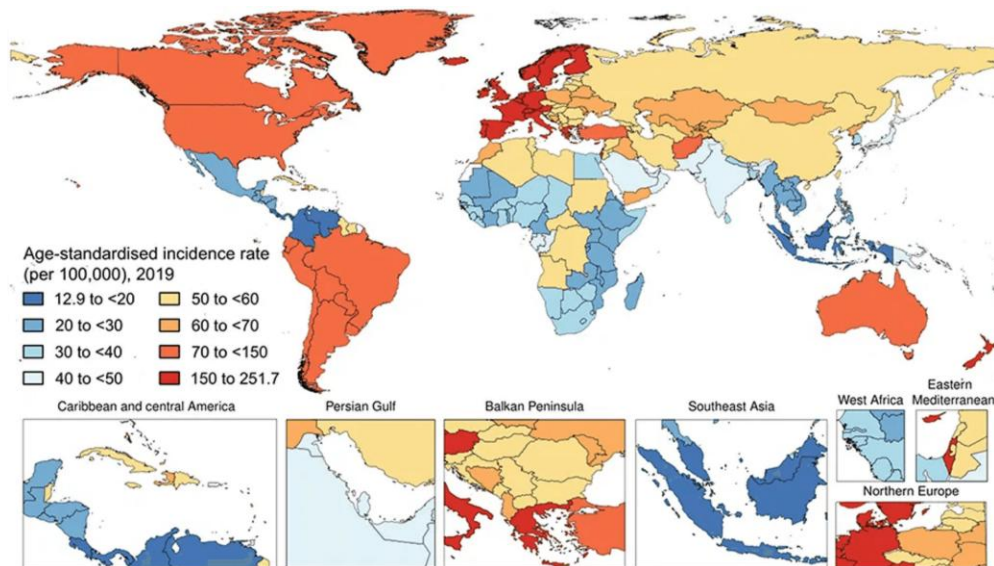
- Fotossensibilidade
- Bolhas
- Fragilidade cutânea

## Porfirias Cutâneas Não Bolhosas

- Fotossensibilidade
- Sem bolhas
- Edema e eritema

# Porfirias Agudas

## Distribuição Geográfica



### AIP

Porfíria Aguda Intermitente

Maior prevalência na Escandinávia

### VP

Porfíria 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**

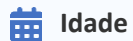
**0,13**

**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

### Autossômica Dominante

Um alelo alterado é suficiente

### Autossômica Recessiva

Dois alelos alterados são necessários

### Ligada ao X

Gene localizado no cromossomo X

## Penetrância

### Definição

Probabilidade de um indivíduo com genótipo específico manifestar o fenótipo

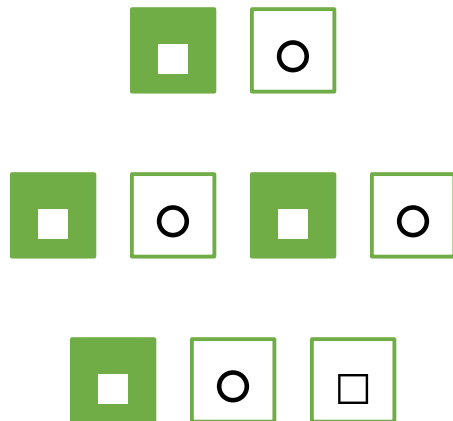
### Penetrância Completa

100% dos portadores manifestam

### Penetrância Incompleta

<100% dos portadores manifestam

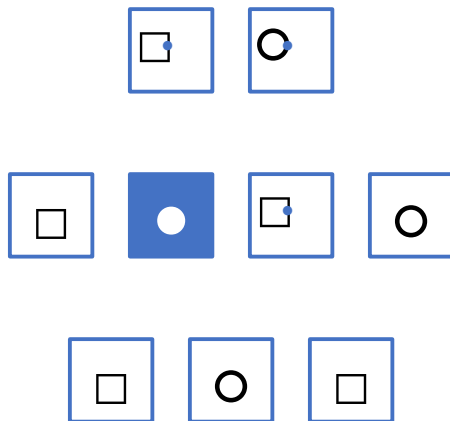
### Autossômica Dominante



#### Características:

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

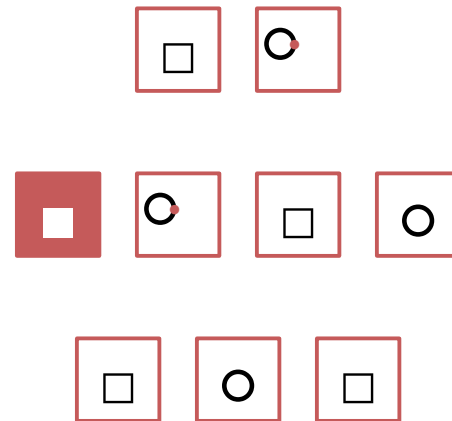
### Autossômica Recessiva



#### 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

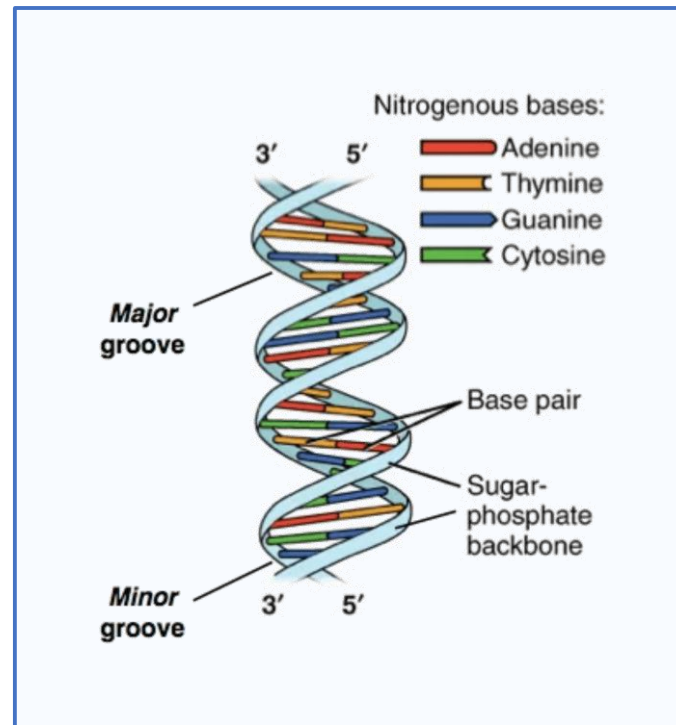
# Classificações de Variantes Genéticas

## 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 (Porfíria Aguda Intermitente)

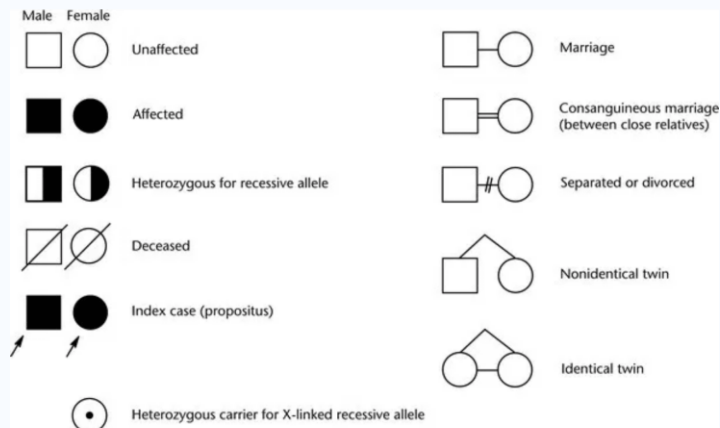
VP (Porfíria Variegata)

HCP (Coproporfíria Hereditária)

## Autossômica Recessiva

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

CEP (Porfíria Eritropoiética Congênita)



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

Guia de padrões de herança genética

## Modos de Herança em Porfirias

### Ligada ao X

EPP ligada ao X (Protoporfíria Eritropoiética ligada ao X)

### Variável / Esporádica

PCT (Porfíria Cutânea Tardia)

Pode ser familiar ou esporádica

# Variabilidade clínica



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

## Penetrância baixa nas porfírias

- 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