

PORFIRIAS

1-INTRODUCCIÓN

Las porfirias son un grupo de ocho trastornos metabólicos hereditarios pan étnicos de la biosíntesis del hemo. Cada uno resulta de una alteración enzimática específica en la ruta de biosíntesis de hemo (Figura 1). Patrones específicos de la acumulación de los precursores del grupo hemo (como ácido δ-aminolevulínico, porfobilinógeno) y porfirinas están asociados con ataques agudos neuroviscerales clínicos característicos o lesiones en la piel o ambos. Ocho enzimas llevan a cabo la síntesis del hemo partir de la glicina y succinil CoA. La ruta biosintética comienza en las mitocondrias y, después de tres etapas citoplásmicas, los pasos finales de formación hemo tienen lugar en las mitocondrias (figura 1).

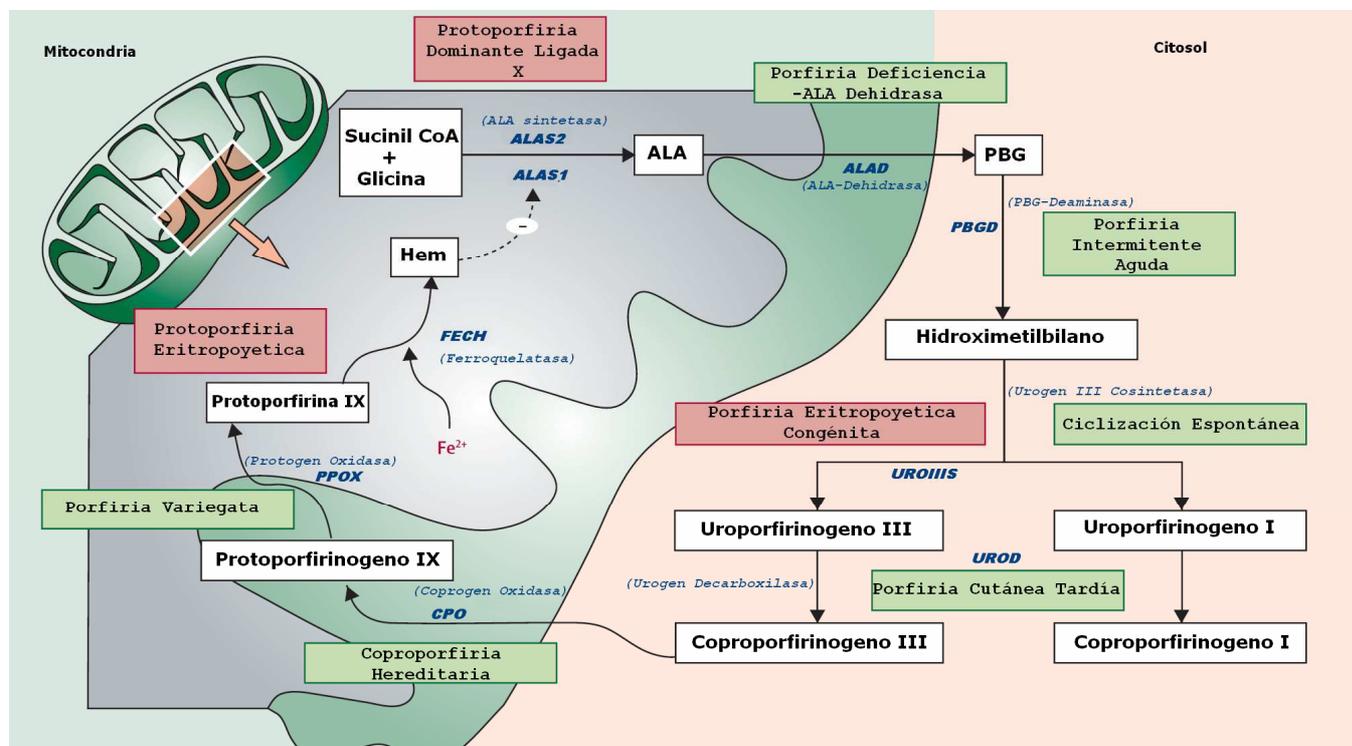


Figura 1: Ruta biosintética del Hem y Porfirias

En Verdes= porfirias hepáticas. Rojos = porfirias eritropoyéticas.

ALA = ácido δ-aminolevulínico. PBG = porfobilinógeno. I, III, IX o = tipos de isómeros. ALAS = ALA sintetasa.

ALAD= ALA-deshidrasa. PBGD = porfobilinógeno deaminasa. UROIII S = uroporfirinógeno III sintetasa.

UROD = uroporfirinógeno descarboxilasa. CPO = coproporfirinógeno oxidasa. PPOX = protoporfirinógeno oxidasa.

FECH = ferroquelatasa. Fe²⁺= hierro ferroso.

Aunque el hem se sintetiza en todas las células humana para las reacciones de oxidación-reducción y respiratorias, se produce principalmente en las células eritropoyéticas para la síntesis de hemoglobina y las células parenquimatosas del hígado para la síntesis de los citocromos y hemoproteínas. El control de la producción

del hemo entre estos dos tejidos, es por diferencias en las tasas de síntesis de ácido δ -aminolevulínico.

La primera enzima de la vía, la δ -aminolevulínico sintetasa (ALAS), está codificada por dos genes: un gen específicos de la serie eritroides (ALAS2 en el cromosoma X) y una ubicua (ALAS1 en el cromosoma 3). ALAS1 es la enzima limitante de la velocidad en la producción de hemo en el hígado y se controla mediante por feedback negativo en el pool de hemo intracelular (figura 2).

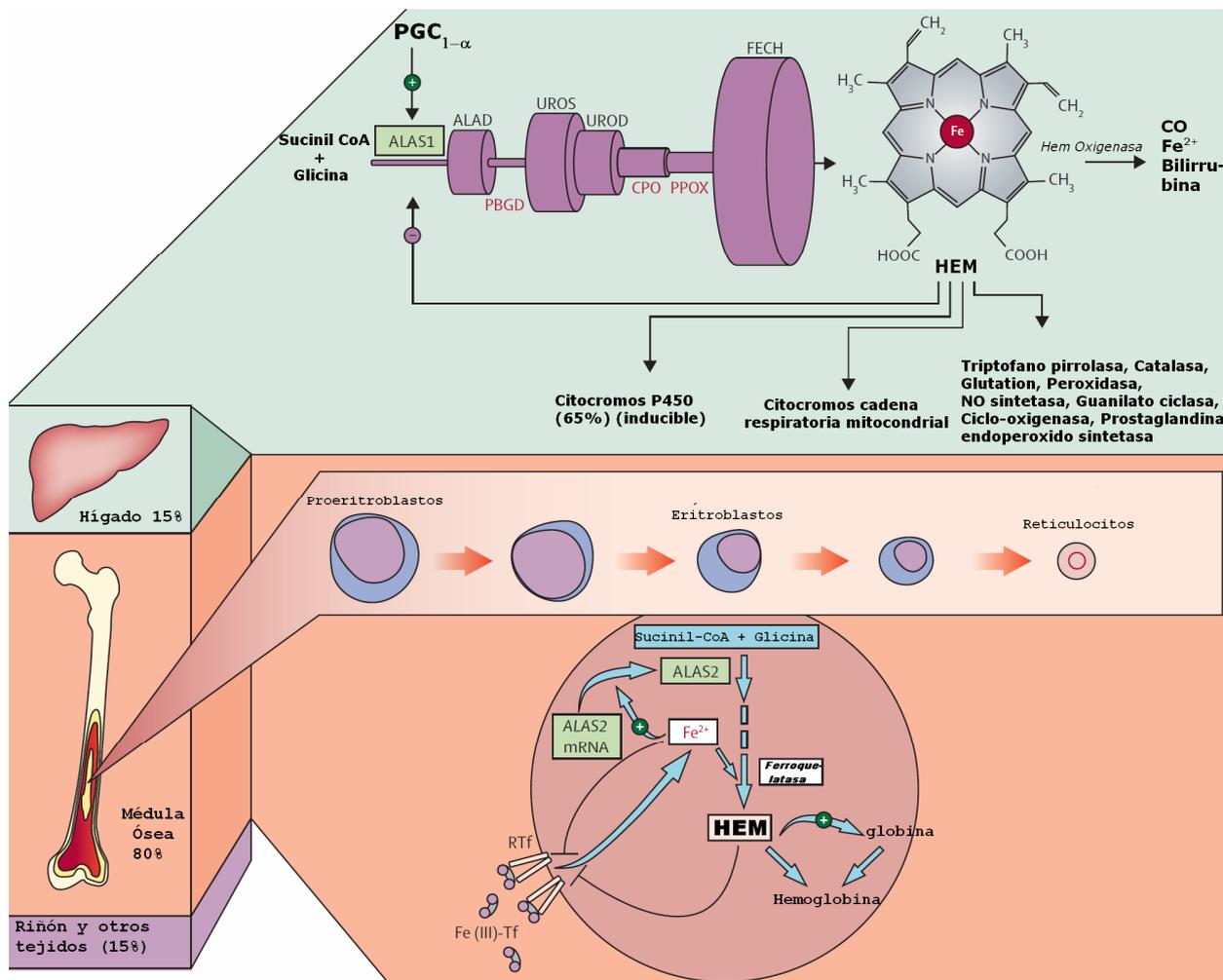


Figura 2: Regulación de la biosíntesis de hemo en el hígado y en la médula ósea

PGC1- α = peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α . ALA = ácido δ -aminolevulínico. ALAS1 = ALA-sintetasa. ALAD = ALA-deshidrasa. PBGD = porfobilinógeno deaminasa. UROS = uroporfirinógeno sintetasa. UROD = uroporfirinógeno descarboxilasa. CPO = coproporfirinógeno oxidasa. PPOX = protoporfirinógeno oxidasa. FECH = ferroquelatasa mitocondrial. NO = óxido nítrico. HO = hem oxigenasa. CO = monóxido de carbono. Fe²⁺= hierro ferroso. Tf = transferrina. RTf = receptor de transferrina. ARNm = ARN mensajero.

En las células eritroides, la síntesis del grupo hemo está regulada durante la diferenciación eritroide en respuesta a la eritropoyetina. En estas células, la síntesis ALAS2 se induce sólo durante la síntesis activa del hemo. La velocidad está limitada por la disponibilidad de hierro y no es inhibida por el hemo. Los macrófagos del bazo y el hígado degradan el hemo y recicla el hierro después de realizada la

eritrofagocitosis través de la enzima inducible *Hem oxigenasa-1* (figura 2). Las porfirias se clasifican como hepáticas o eritropoyética según el órgano en el que se acumulan los precursores del grupo hemo (figura 1). Existe una clasificación basada en la presentación clínica: porfirias agudas, cutáneas y raras recesivas. Esta clasificación está relacionado directamente con una estrategia de diagnóstico bioquímico y es más práctica que otras clasificaciones (figura 3).

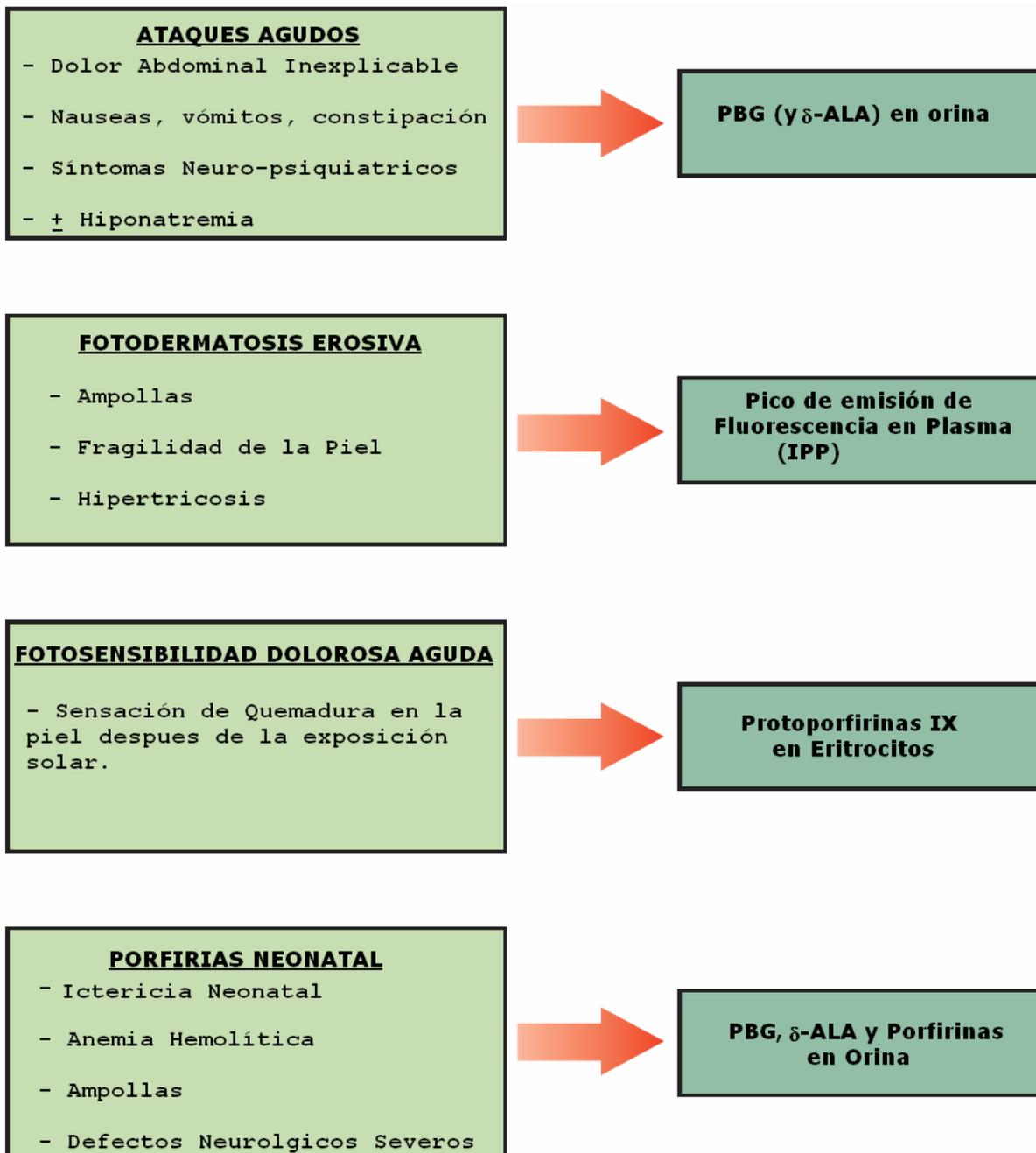


Figura 3: Pruebas de primera línea para el diagnóstico de porfirias
 PBG = porfobilinógeno. ALA = ácido δ-aminolevulínico.

2-PORFIRIAS AGUDAS

Presentación

Las personas con porfiria aguda con herencia autosómica dominante (porfiria aguda intermitente, porfiria variegata y coproporfiria hereditaria) pueden presentarse con una crisis agudas repentinas. Estos ataques son poco frecuentes debido a que la penetrancia es baja y son difícil de diagnosticar debido a que no son específicos. Los ataques agudos ocurren en todas las porfirias agudas. Las lesiones en la piel nunca se desarrollan en la porfiria aguda intermitente, pero son la única manifestación clínica en algunos pacientes con porfiria variegata (60% de los pacientes), y raramente (5%) en pacientes con coproporfiria hereditaria (figura 4).

La porfiria aguda intermitente (PIA) se estima que afecta a aproximadamente uno de cada 75.000 personas en los países europeos, solo excepto del norte de Suecia, donde, a causa de un efecto fundador es más frecuente (1:1000).

La porfiria variegata tiene la mitad de la prevalencia de la PIA en la mayoría de países de Europa y es especialmente común en Sudáfrica debido a una efecto fundador. Los ataques agudos son muy raros antes de la pubertad y después de la menopausia, con una mayor incidencia en la tercera década. Son más comunes en mujeres que en hombres.

La mayoría de los pacientes tienen uno o muy pocos ataques y luego pueden recuperarse completamente para el resto de sus vidas. Menos del 10% desarrollan ataques agudos recurrentes.

- Los ataques de porfiria comienzan con una fase prodrómica incluyendo cambios de conducta de menor importancia tales como ansiedad, inquietud e insomnio. La mayoría de las personas con ataques agudos presentan un dolor abdominal severo, pero este dolor también puede sentirse en la espalda o los muslos. Náuseas, vómitos y estreñimiento son comunes. A menudo están presentes síntomas como taquicardia, excesiva sudoración y la hipertensión, que son síntomas de aumento de la actividad simpática. Durante los ataques agudos, los pacientes con frecuencia se deshidratan y existe un desbalance de los electrolitos. La hiponatremia atribuible al síndrome de secreción de la hormona anti-diurética (ADH) se desarrolla en el 40% de los casos, y cuando es severa puede causar convulsiones. Las convulsiones en los ataques agudos pueden desarrollarse por causa de la hiponatremia o la hipomagnesemia o como una manifestación de la porfiria. Ocasionalmente, la excreción de orina de color rojo o de color oscuro ayuda al diagnóstico bioquímico.

En el 20-30% de los pacientes, se reportan signos de perturbación mental, como ansiedad, depresión, desorientación, alucinaciones, paranoia o estados de confusión.

Los ataques más agudos no duran más de 1 ó 2 semanas. Cuando los síntomas duran más tiempo las manifestaciones gastrointestinales conducen a la pérdida de peso. Los ataques agudos también pueden ser potencialmente mortales debido a complicaciones neurológicas graves.

La neuropatía se desarrolla siempre cuando se utilizan medicamentos que se sabe que son porfirinogénico durante un ataque. La neuropatía es, en las primeras etapas, de tipo motora (mayoritariamente), el dolor muscular en los brazos y las piernas es muy común. Asociado a ello hay debilidad general, que comienza en los músculos proximales, con mayor frecuencia en los brazos que en las piernas.

La paresia de las extremidades, cuando se produce, es de tipo local. La debilidad muscular puede progresar y dar lugar a una tetraplejía, con parálisis respiratoria y bulbar, seguido de muerte. La recuperación de la parálisis es progresiva y, en algunos casos incompletos, con secuelas en los brazos y las piernas. Pueden aparecer signos piramidales, síndrome cerebeloso, ceguera transitoria, o anormalidades de la conciencia (desde somnolencia hasta coma).

El líquido cefalorraquídeo es normal en la mayoría de los casos. La neuropatía porfírica es menos común de lo que era en el pasado, y los ataques agudos son raramente fatal. Las manifestaciones clínicas no son específicas en la mayoría de los casos. El análisis bioquímico es necesario para el diagnóstico de un ataque agudo y definir el tipo de porfiria.

Diagnóstico

El examen de orina para detectar el exceso de porfobilinógeno es la prueba de primera línea esencial para los pacientes con sospecha de un ataque de porfiria aguda (figura 3). La medición de los niveles de ácido δ -aminolevulínico no es esencial para establecer el diagnóstico, pero puede ser útil para ver diferenciar estos desordenes de otras causas metabólicas con dolor abdominal, como por ejemplo, el envenenamiento por plomo o la deficiencia de ácido δ -aminolevulínico deshidratasa que es una porfiria rara.

El PBG y δ -ALA urinarios se incrementan en los tres causas de porfirias hepáticas agudas (porfiria aguda intermitente, Coproporfiria hereditaria, y porfiria variegata) sin embargo las concentraciones son más alta y de mayor duración en la PIA que en los otros dos tipos (PV y CH).

La coproporfirinuria es muy frecuentes en muchos trastornos comunes, por esta causa la medición de porfirinas urinarias es inútil y podría inducir a error a causa de lo inespecíficos.

Con un aumento de la excreción de porfobilinógeno (> 10 veces al límite superior), el tratamiento debe iniciarse de inmediato y realizar nuevas determinaciones de laboratorio para definir el tipo de porfiria en el probando (tabla 1).

Para el diagnóstico del tipo de porfiria aguda en el probando, la medición de emisión de fluorescencia en plasma es una prueba de primera línea debido a que un pico a 624-628 nm establece el diagnóstico de porfiria variegata. Sin embargo, no distingue la PIA de la coproporfiria hereditaria, porque el pico de emisión a 620 nm esta presente para ambos tipos. El análisis de porfirina urinaria por sí sola no es suficiente para la discriminación (tabla 1). La determinación por TLC de las porfirinas en heces nos permite diferenciar las 3 porfirias. En la porfiria variegata hay mayores concentraciones de protoporfirina (protoporfirina IX) que los de coproporfirina, mientras que por lo general es normal en la porfiria aguda intermitente. Mientras que en la coproporfiria hereditaria, hay un aumento de las coproporfirina como componente principal del isomero III al isómero I mayor que 2,0 (tabla 1). Cuando está presente, una disminución del 50% de la actividad de la porfobilinógeno deaminasa es diagnóstico de la PIA.

Durante la remisión, las concentraciones de porfirinas en plasma, orina y heces son generalmente normales en los tres porfirias agudas.

- La prueba de laboratorio más sensible para detectar la porfiria variegata presintomático o que está en remisión es la medición de la emisión de fluorescencia de plasma (si el paciente es mayor de 15 años, con una sensibilidad del 60% y el 100% de especificidad).
- Para la coproporfiria hereditaria, una relación de coproporfirina fecal del isómero III /I mayor de 2,0 es diagnostico en los adultos. Pero esta relación no es sensible para los niños. La pesquisa familiar es esencial para prevenir los ataques agudos en aquellos con enfermedad latente. El análisis de ADN para identificar la mutación es el estándar de oro.
- Para el análisis de ADN, es necesaria previa identificación de la mutación en un miembro de la familia de manera inequívoca. Los genes para todas las porfirias se han caracterizado, y un gran número de mutaciones específicas de la enfermedad.

Tabla Nº1: Diagnóstico del tipo de Porfiria (OMIM) en un probando y estrategias de investigación para la familia

Porfiria	Principal manifestación clínica	Características bioquímicas de los pacientes sintomáticos				Métodos para detectar portadores asintomáticos
		Orina	Heces	Eritrocitos	Plasma	
PORFIRIAS AGUDAS						
PIA (176 000)	Ataques Agudos	PBG, ALA, porfirias	Solo usada para distinguir PIA de CH y PV	-	618-620	Secuenciamiento gen PBGD, baja actividad de PBGD en GR(forma clásica) o en células linfoblásticas (variantes)
PORFIRIAS AGUDAS O CUTANEAS						
CH (121300)	Ataques agudos o fragilidad piel y ampollas	PBG, ALA, porfirinas	Copro III, relación isómeros III/I>2.0	---	618-620	Secuenciamiento gen CPOX, baja actividad de CPOX en linfocitos
PV (176200)	Ataques agudos o fragilidad piel y ampollas	PBG, ALA, Copro III	Proto IX >Copro III	---	624-627	Secuencia el gen PPOX solo en adultos con pico IPP
PORFIRIAS CUTANEAS						
PCT esporádica (176090)	Fragilidad piel y ampollas	Uro I/III, Hepta	Isocopro, Repta	----	618-620	No definida
PCT Familiar (176100)	Fragilidad piel y ampollas	Uro I/III, Hepta	Isocopro, Repta	----	618-620	Secuenciamiento del gen UroD, baja actividad de Uro D en eritrocitos.
PORFIRIAS CON FOTOSENSIBILIDAD DOLOROSA						
PPE (177000)	Sensación quemadura después exposición sol Normal		Con o sin Proto IX	Proto IX- Libre (>80%)	630-634	Secuenciamiento gen FECH incluyendo detección alelo IVS3-48C, baja actividad en linfocitos
PP dominante ligada X (300752)	Sensación quemadura después exposición sol	Normal	Proto IX	Proto IX- Zn y Libre (40%)	630-634	Secuenciamiento gen ALA-S2
PORFIRIAS RECESIVAS RARAS						
Porfiria por Deficiencia de ALA dehidrasa (125270)	Ataque aguda y neuropatía crónica	ALA, Copro III	Normal	Proto IX-Zn ±	---	Secuenciamiento gen ALA-D, baja actividad ALAD en eritrocitos
PCE (606938)	Severa fotosensibilidad con o sin hemólisis	UroI, CoproI	CoproI	UroI, CoproI	615-618	Secuenciamiento genes UroS y GATA1; baja actividad UroS en eritrocitos.
PHE (176100)	Severa fotosensibilidad	Uro III, Hepta	Isocopro, Hepta	Proto IX-Zn ±	618-620	Secuenciamiento genes UroS; baja actividad ALAD en eritrocitos

Las investigaciones deben realizarse en asociación con centros especializados porfiria. La mutación la Proteína que une factor de transcripción GATA 1 específico de la serie eritroides es ligado al cromosoma X

Listas regularmente actualizadas de mutaciones están disponibles en la base de datos de mutaciones del genoma humano (Human Gene Mutation database: <http://www.hgmd.org>).

Las mediciones de las actividades de las enzimas están reservados para las familias en las que una mutación no puede ser identificado (tabla 1). Sin embargo, la medición de protoporfirinógeno, coproporfirinogeno oxidasa e incluso el ensayo PBG deaminasa ampliamente utilizado semdebe llevarse a cabo en un centro de referencia de porfirias.

Patogénesis y tratamiento

Todas las características clínicas de un ataque agudo se pueden explicar por las lesiones del sistema nervioso. La hipótesis principal es que el ácido δ -aminolevulínico o otros metabolitos que se producen en exceso en el hígado son neurotóxicos, y esta noción es consistente con la ventaja sustancial de trasplante de hígado en pacientes con PIA severa. Los ataques agudos son precipitados por acontecimientos que ya inducen directamente ALAS o aumentan la demanda de la síntesis del hemo en el hígado y posterior desinhibición ALAS1 (figura 2).

Estos eventos incluyen las fluctuaciones hormonales durante el ciclo menstrual, el ayuno, el tabaquismo, las infecciones y la exposición a las drogas porfirinogénicas. La

mayoría de los medicamentos que exacerban porfiria están estrechamente relacionados con la inducción de las enzimas del citocromo P450, que aumentan el recambio del hem hepático.

Las enfermedades infecciosas e inflamatorias inducen la expresión hepática de la proteína de fase aguda *Hem oxigenasa-1*, que cataboliza el hem.

La transcripción de ALAS1 parece ser upregulated por los factores transcripcionales PGC-1 α y PPAR α . Este hallazgo podría explicar por qué en la PIA se asocia con el daño del metabolismo energético del hígado y desnutrición crónica.

El tratamiento (tabla 2) se debe iniciar con prontitud y cualquier factor precipitantes, especialmente drogas (incluyendo estrógenos y progestágenos), infección subyacente y corrección de dietas hipocalóricas.

Las listas completas de fármacos potencialmente seguros y no seguros están disponibles en Internet, en nuestro país: <https://sites.google.com/site/cipyconicet/>

- Los pacientes a menudo necesitan altas dosis de opiáceos en combinación con un antiemético y una fenotiazina, como la clorpromazina para la ansiedad y la inquietud y para reducir la necesidad de analgésicos. Es necesario limitar el riesgo de hiponatremia severa con un cuidadoso balance de fluidos, evitando la colocación de grandes volúmenes de dextrosa hipotónica, lo que podría provocar convulsiones.

Debe garantizarse una ingesta adecuada de calorías, se debe administrar por vía oral, en forma de suplementos alimenticios ricos en carbohidratos, más de la mitad de la ingesta de energía, o como infusión de solución salina normal con dextrosa al 5% cuando el paciente tiene vómitos severos.

Las complicaciones cardiovasculares como la hipertensión y taquicardia rara vez son graves, en algunos casos es necesaria la terapia con bloqueantes β .

Muy ocasionalmente, los ataques agudos pueden ser acompañados por una crisis adrenérgica severa con hipertensión peligrosa, encefalopatía, convulsiones y cambios isquémicos observables en un escáner cerebral CT.

La infusión intravenosa de sulfato de magnesio puede ser eficaz para el control de los síntomas adrenérgicos. El inicio de una neuropatía motora es siempre caracterizada por dolor intenso y rigidez en los muslos y la espalda, y luego la pérdida de reflejos de tendón y parálisis motora. La ventilación artificial es necesario cuando la

capacidad vital esta gravemente reducida por la parálisis de los músculos intercostales.

La administración de hemina intravenosa, la cual inhibe la ALAS1 que esta up-regulada y cercena la excreción urinaria de ácido δ -aminolevulínico y porfobilinógeno, es el tratamiento de elección específico (o etiopatogénico). La mayoría de los pacientes con ataques sin complicaciones mejoran en 5 días.

Sin embargo, hemina humana no va a revertir una neuropatía establecida, pero podría prevenir la aparición de neuropatía y detener la progresión si se les da suficientemente temprano. Una preparación estable de solución de hemina humana estabilizada con arginina (Normosang) está ampliamente disponible, mientras que en el EE.UU una forma de hemina liofilizado (Panhaematin) está disponible.

La medición de la excreción urinaria de porfobilinógeno es útil para documentar la respuesta metabólica a la hemina humana. Pocos efectos contraindicados se han reportado para el uso a corto plazo de hemina humana estabilizada con arginina. Las coagulopatías que se han reportados con otras preparaciones de hem no se desarrollan con hemina estabilizado con arginina.

Tabla N°2: Manejo de las Porfirias Agudas	
	Tratamiento
Preventivo	Prescribir drogas seguras, evitar alcohol, cigarrillo, dietas estrictas y ayuno, usar tarjetas o joyas con alertas médicas.
Soporte	Eliminar drogas porfiribirigenicas
Específicas	
- Reprimir la síntesis hem	Hemina (4mg/Kg/día/3-4 días consecutivos)
- Hiponatremia y ayuno	Casos suaves: 2L solución salina con 5-10% dextrosa o glucosa (>200g/día) Casos severos: solución salina al 3% (500mmol/L)
Tratamiento síntomas	
<u>Neuropatía Autosómica</u>	
- Dolor abdominal	Opiáceos, aspirinas, paracetamol, dihidrocodeína
- Vómitos y sedación	Promazina, clorpromazina, ciclizina y ondansetron.
- Constipación	Laxantes
- Hipertensión y Taquicardia	Beta-bloqueantes (propranolol, atenolol, labetalol)
- Función esfinter anormal	Catéter uretral
- Arritmia	Bloqueantes beta
<u>Neuropatía motora y sensorial periférica</u>	
- Dolor extremidades, columna	Opiáceos
- Debilidad muscular	Fisioterapia
- Paresis de los músculo respiratorios	Ventilación mecánica
- Paresias bulbares (disartria, disfagia y disfonía).	Signos de pobre pronostico
<u>Síntomas SNC</u>	
- Insomnio y ansiedad	Lorazepam
- Alucinaciones	Clorpromazina
- Pérdida de la conciencia	Transferencia a una unidad de cuidados intensivos (UCI)
- Convulsiones	Seguimiento en UCI mejorar la hiponatremia, donazepan, sulfato de magnesio, gabapentina o clonazepan
Casos extremadamente severos y recurrentes	Pobre calidad de vida: considerar trasplante hepático

IV = intravenosa. SNC = sistema nervioso central. * Hemina humana estabilizada con arginina (Normosang) está disponible en todo el mundo, además de en los EE.UU., donde hemina liofilizado

La administración después de una dilución 1:1 en 4-20% de albúmina de suero humano aumenta la solubilidad del hemo y la estabilidad y reduce el riesgo de lesión en la vena. Los ataques durante el embarazo han sido tratados sin ningún efecto adverso aparentes en la madre o el niño.

Menos del 10% de los pacientes presentan ataques agudos recurrentes sin factores precipitantes claramente identificados. El asesoramiento acerca el manejo estos ataques debe ser responsabilidad de un centro de referencia porfiria. Se puede necesitar el tratamiento de ataques repetidos que son lo suficientemente graves como para necesitar la administración de hemina humana. El tratamiento regular con una sola dosis de una vez por semana puede ayudar a controlar la enfermedad.

El evento más reportado después de varios ciclos de terapia hemo es la desaparición del sistema venoso superficial. La mayoría de estos pacientes probablemente necesitan catéteres intravenosos permanentes, los cuales tienen muchas complicaciones concomitantes. Una sola dosis de hemina humana contiene 22,7 mg de hierro. Por lo tanto, la sobrecarga de hierro es posible en pacientes que reciben dosis regulares. Algunos pacientes con porfiria intermitente aguda severa han recibido trasplantes de hígado.

El tratamiento devuelve la excreción de ácido δ -aminolevulínico y porfobilinógeno a la normalidad, suprime los ataques agudos y mejora la calidad de vida. Por lo tanto, el trasplante hepático debe considerarse en los pacientes con la forma más grave de la porfiria aguda intermitente.

Los portadores del defecto genético, sintomáticos o no, deben ser asesorados sobre el mantenimiento de una dieta saludable con comidas regulares, evitar el consumo de alcohol y el tabaquismo. Además debe usar la lista de medicamentos potencialmente segura e insegura. Cuando los medicamentos se prescriben es un medicamento porfirinogeno se deben considerar los beneficios vs el riesgo en conjunto. El diagnóstico precoz y preciso conjuntamente con el asesoramiento y el tratamiento eficaz ha reducido en gran medida las tasas de mortalidad en las porfirias agudas. Finalmente, los pacientes tanto con enfermedad sintomática o latente tienen riesgo aumentados de sufrir hipertensión, carcinoma hepatocelular, e insuficiencia renal crónica, y estos riesgos deben ser discutidos individualmente con los pacientes.

3-PORFIRIAS CUTÁNEAS

Porfirias con formación de ampollas por fotosensibilida cutanea

La porfiria variegata, coproporfiria hereditaria, y la porfiria cutánea tarda muestran la misma fotosensibilidad cutánea crónica. La porfiria cutánea tarda es el tipo más frecuente de porfiria en todo el mundo y se presenta con síntomas de la piel. La

porfiria variegata y coproporfiria hereditaria pueden presentar fotosensibilidad cutánea o síntomas neuropsiquiátricos (figura 4).

El diagnóstico de laboratorio es fundamental para evitar errores de clasificación y de los ataques agudos inesperados (Figura 3 y Tabla 1). Las lesiones se limitan a las zonas expuestas al sol, como el dorso de las manos, la cara y el cuello; algunas mujeres también pueden desarrollar lesiones en las piernas y los pies (figura 5). La fragilidad de la piel es quizás la característica más específica, en la que el trauma insignificante es seguido por la erosión superficial que está pronto cubierto por una costra.

La infección secundaria es común. Las ampollas o vesículas toman varias semanas para sanar. Las pápulas blancas (milia) pueden desarrollarse en áreas de ampollas, especialmente en el dorso de las manos. Las áreas anteriores de ampollas aparecen atróficas o marrones. La hipertrichosis es común en las mejillas superiores, oídos y brazos (figura 5). El aumento de la pigmentación de las áreas expuestas al sol es común. Los síntomas cutáneos presentan variaciones estacionales, con mayor intensidad en el verano y el otoño que en otras temporadas.

Las complicaciones oculares son raras y han sido reportados en la porfiria cutánea tardía, tales como dolor ocular y fotofobia. Los grados variables de disfunción hepática son frecuentes en los pacientes con este trastorno, especialmente en asociación con el consumo excesivo de alcohol.

Sin embargo, en los pacientes con cirrosis alcohólica, la porfiria cutánea tardía es muy poco frecuente, lo que sugiere una anomalía constitucional subyacente que podría predisponer al hígado para el desarrollo de la enfermedad.

En porfirias las ampollas de los pacientes muestran grandes cantidades de porfirinas que se acumulan en la piel. El núcleo tetrapirrólico de porfirinas los hace altamente fotorreactivo absorben energía de la radiación en el rango visible de alrededor de 400 nm. Las moléculas de porfirina pasa del estado fundamental de singlete a un estado excitado. Puede volver a su estado basal por la transferencia de energía a diversas moléculas biológicas que promueve la peroxidación de los lípidos de membrana y oxidación de los ácidos nucleicos y polipéptidos.

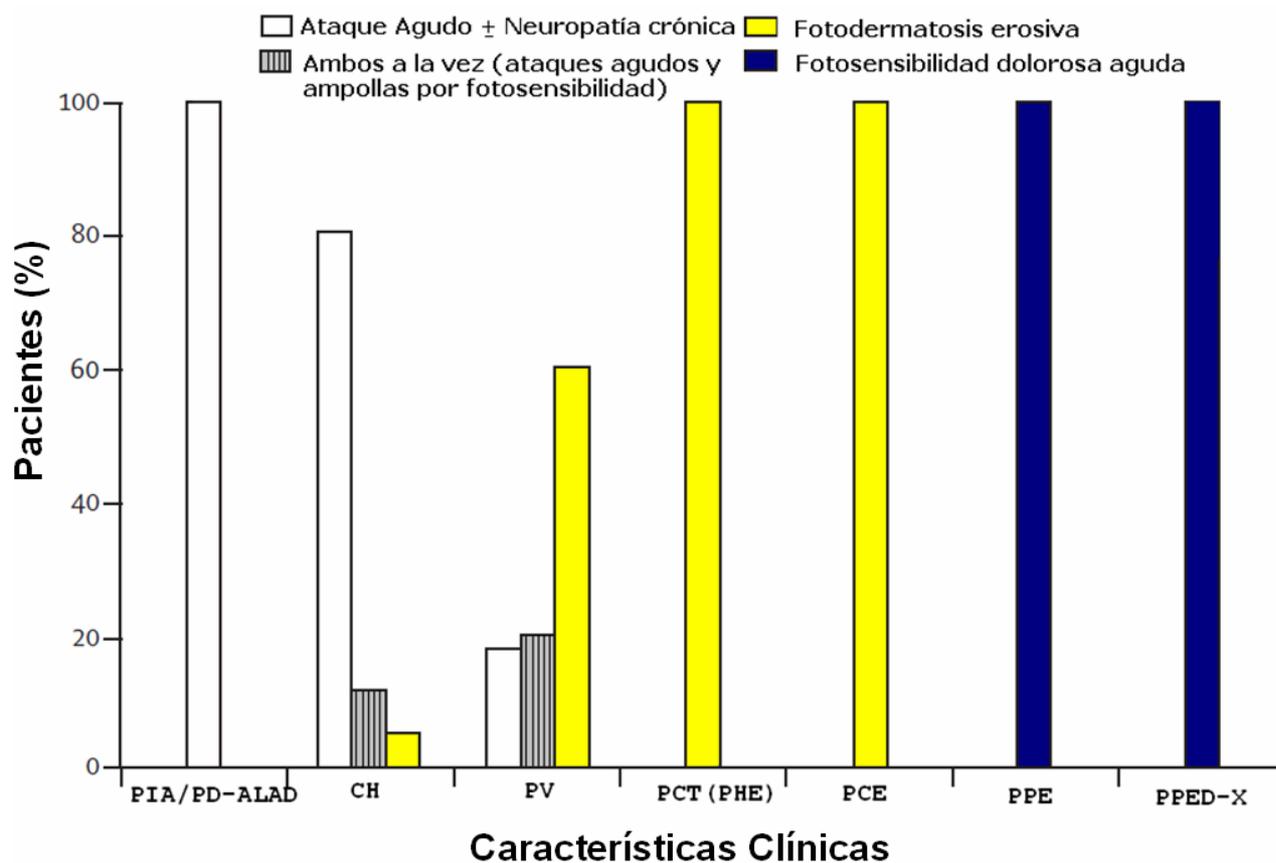


Figura 4: Las características clínicas de porfiria

PIA = Porfiria aguda intermitente. PD-ALAD= Porfiria por deficiencia de Ácido δ -aminolevulínico (ALA) dehidraasa.
 CH = Coproporfirina hereditaria. PV = Porfiria variegata. PCT = porfiria cutánea tarda familiar y esporádico.
 PHE = Porfiria Hepatoeritropoyética. PCE= porfiria congénitas eritropoyética. PPE = protoporfirina eritropoyética.
 PPED-X= Protoporfirina eritropoyética dominante-ligada al X.

El examen histológico de la piel revela ampollas pobres en células debajo de la epidermis, multicapas de las membranas basales, y depósito de material hialino alrededor de los vasos sanguíneos circundantes en la dérmica.

Estos depósitos de proteínas se tiñen positivamente con el reactivo de ácido periódico de Schiff. Los resultados de los estudios inmunoquímicos muestran inmunoglobulina, fibrinógeno, y el complemento en las proximidades de las paredes del vaso. En conjunto, estos hallazgos sugieren que el sitio principal de lesiones es en los vasos sanguíneos de la dermis papilar. Una muestra de biopsia de piel es inútil e incluso contraindicada para diagnósticos positivos y causales que se consiguen fácilmente con pruebas bioquímicas.

El espectro fluorescente de plasma es la mejor prueba inicial para el diagnóstico de porfirias cutáneas, para la diferenciación entre porfiria variegata y porfiria cutánea tardía (figura 3 y el tabla 1). Los perfiles de excreción de porfirinas urinarias y fecales también son medidas útiles de diagnóstico (tabla 1).

En los pacientes con porfiria cutánea tarda sintomática, las porfirinas típicas excretadas en las heces, es una gran excreción de uroporfirina y 7-carboxiporfirina, además de isocoproporfirina. Sin embargo, los perfiles de excreción se normalizan después de la remisión a largo plazo.

La porfiria cutánea tardía es causada por una deficiencia de la actividad uroporfirinógeno descarboxilasa al menos en el hígado. Es una enfermedad heterogénea.

- El subtipo esporádico (75% de los casos) es más frecuentemente identificado en los pacientes varones sin antecedentes familiares de la enfermedad. En este trastorno, la actividad uroporfirinógeno descarboxilasa es deficiente sólo en el hígado durante la enfermedad manifiesta. La porfiria cutánea tardía esporádica es una enfermedad compleja en la que se necesitan tanto una predisposición de factores de riesgos multigénicos y ambientales para desarrollar sus síntomas.

- El subtipo familiar (25% de los casos) tiene un inicio más temprano de lo que lo hace el subtipo esporádico, y lo sufren por igual en ambos sexos. Se transmite como un trastorno mendeliano autosómico dominante de baja penetrancia, atribuible a un defecto genético específico UROD familiar que lleva a un 50% deficiencia uroporfirinógeno descarboxilasa constitutiva.

La habilidad para diferenciar entre los subtipos esporádicos y familiares es útil en el asesoramiento genético para detectar pacientes subtipo familiar presintomáticos y evitar su exposición a los factores precipitantes. Sin embargo, los beneficios de identificación de los pacientes con subtipos familiares siguen siendo controvertidos y necesitan ser evaluados. La actividad de uroporfirinógeno descarboxilasa en eritrocitos es normal en el subtipo esporádico y reducido en el subtipo familiar, en el que la detección de mutaciones es útil para detectar parientes libre de síntomas (tabla 1).

Los mismos factores de riesgo contribuyen ya sea a una inactivación parcial de la uroporfirinógeno descarboxilasa hepática en porfiria cutánea tardía esporádica o inactivación grave en el subtipo familiar. La porfiria cutánea tarda parece ser una enfermedad en la que se desarrollan los síntomas cuando uroporfirinógeno descarboxilasa hepática presenta una actividad residual debajo de un umbral de alrededor de 25%. Los factores de riesgo que contribuye a la inactivación o inhibición

de esta enzima son principalmente el abuso de alcohol, los estrógenos, la hepatitis C, y en menor medida las infecciones de VIH y la hemocromatosis genética.

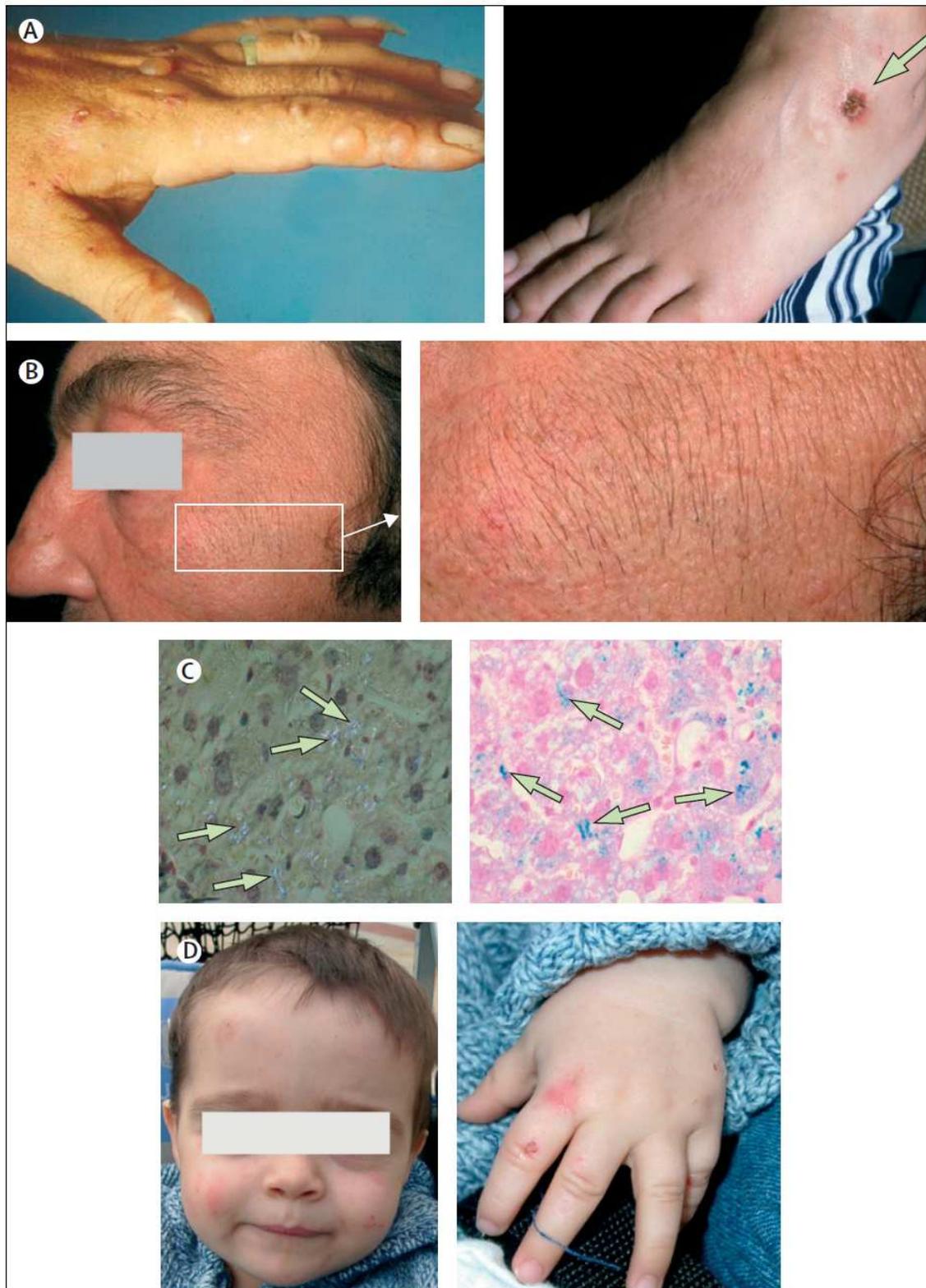


Figura 5: Los signos y síntomas clínicos de la hepática cutánea y porfirias Hepatoeritropoyética
 Los síntomas cutáneos en porfiria variegata, coproporfirina hereditaria y la porfiria cutánea tardía; ampollas (cabezas de flecha) y bullas (flecha; a); hipertrichosis (B); uroporfirina agujas (flechas) y la sobrecarga de hierro (tinción de Perls) en muestras de biopsia de hígado de pacientes con porfiria cutánea tarda (C); y la presentación clínica de porfiria Hepatoeritropoyética (D).

Estos factores precipitantes actúan solo o en combinación con sobrecarga hepática de hierro, un hallazgo casi universal en la porfiria cutánea tardía, para generar un mecanismo oxidativo dependiente de hierro.

Los resultados de un meta-análisis que los alelos C282Y y H63D de HFE en combinaciones genotípicas diferentes se asocian con 3-48 veces más riesgo de porfiria cutánea tardía que es el genotipo de tipo salvaje. Las muestras de biopsia hepática con frecuencia muestran siderosis (figura 5). La saturación de transferrina y hierro sérico y las concentraciones de ferritina están frecuentemente aumentadas. Además, los polimorfismos en los genes TFRC1 y genes CYP1A2 confieren un mayor riesgo de porfiria cutánea tarda.

La siderosis hepática en la porfiria cutánea tarda resulta en parte de la expresión desregulada de la hepcidina (HAMP), independiente del genotipo HFE. La inactivación de uroporfirinógeno descarboxilasa hepática en este trastorno podría estar mediada por uroporfometeno, un inhibidor competitivo, resultante de la oxidación parcial de uroporfirinógeno por un citocromo P450 (CYP1A2) en un mecanismo oxidativo dependiente del hierro. La disfunción hepática es común en los pacientes con porfiria cutánea tarda, especialmente en asociación con el consumo excesivo de alcohol, que varían en sensibilidad de leve daño a cirrosis. La frecuencia de cáncer hepático es más alta en los pacientes con porfiria cutánea tarda y cirrosis que en aquellos con solo cirrosis. La hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal crónica puede predisponer a este trastorno y desarrollar una pseudoporfiria con ampollas en la piel parecidas a las de la porfiria cutánea tardía. El diagnóstico diferencial entre pseudoporfiria y porfiria cutánea tardía debe establecerse mediante a realización de análisis de porfirina de plasma o las heces, lo que es anormal sólo en la porfiria cutánea tarda.

Una vez que porfiria variegata y coproporfiria hereditarias han sido excluidos y la porfiria cutánea tardía esporádica y familiar se ha diagnosticado, una evaluación inicial se debe realizar basado en el conocimiento del estilo de vida de los pacientes, la ingesta de alcohol y estrógenos, el virus de la hepatitis C y el estado de la infección por VIH, la función hepática y renal, el metabolismo del hierro y la genotipificación de la hemocromatosis.

El consumo de alcohol debe ser prohibido. Se debe evitar el sol, el uso de ropa de protección, y siempre que sea posible, el uso de filtros solares opacos es crucial para

disminuir los síntomas de la piel en la porfiria cutánea tardía y son la única manera de controlar los síntomas de la piel en porfiria variegata y coproporfiria hereditaria (tabla 3).

En los pacientes con porfiria cutánea tardía que no tienen hemocromatosis, se utiliza ampliamente en el tratamiento de baja dosis de cloroquina (100-200 mg dos veces por semana). Las porfirinas acomplejadas con cloroquina se moviliza lentamente desde el hígado y aumenta su excreción en la orina.

El tratamiento con cloroquina en dosis altas se debe evitar, ya que causa un síndrome similar a la hepatitis en pacientes con porfiria cutánea tarda. La flebotomía es el tratamiento de elección en estos pacientes con hemocromatosis-incluso cuando el hierro sérico o concentraciones de ferritina son sólo ligeramente elevadas. Una unidad de sangre (350-500 ml) se retira cada semana hasta que los depósitos de hierro vuelven a la normalidad. Este enfoque se continúa hasta la saturación de transferrina cae por debajo de 16% o las concentraciones de ferritina alcancen el límite bajo de lo normal, pero se puede interrumpir antes de tiempo si la hemoglobina cae por debajo de 110 g/l. Las concentraciones plasmáticas o urinarias de porfirina se supervisan cada 3 meses y retornan a normal dentro de 6 meses en la mayoría de los casos. La remisión clínica se logra dentro de 6-9 meses. En algunos casos severos, la combinación de derramamiento de sangre y terapia con cloroquina resulta en remisión más rápida que cualquiera de los dos tratamientos solos.

Tabla Nº 3: Tipos de tratamiento en las porfirias cutáneas		
	Medidas	Terapias
En todos los casos		
SopORTE	Fotoprotección luz solar, ropa protectora pantallas opacas.	--
PV y CH Preventivo	Prescribir drogas seguras, evitar alcohol, cigarrillos, drogas alucinógenas, dietas estrictas y ayuno	--
PCT esporádica y familiar		
Preventiva	Evitar alcohol, cigarrillos, drogas suaves y estrógenos.	--
Específicas	Hierro y depleción de porfirinas	Venesección 300-500ml cada semana hasta remisión o cloroquina 100-200 mg dos veces a la semana hasta remisión; o ambos.
Porfiria eritro-hepática		
Específica	Anemia hemolítica	Transfusión de sangre
Porfiria eritropoyetica congénita		
Específica	Anemia hemolítica Restauración de la síntesis del hem eritroide en casos severos	Transfusión de sangre Transplante medula ósea
Protoporfiria Eritropoyetica		
Específica	Aumento tolerancia a la luz solar Falla hepática	Beta-caroteno 100-300 mg/día o análogo alfa-MSH Transplante de hígado o medula ósea
Protoporfiria dominante ligada al X		
Específica	Aumento tolerancia a la luz solar Falla hepática Depleción hierro	beta-Caroteno 100-300 mg/día o análogo alfa-MSH Transplante de hígado o medula ósea Suplementación con hierro

Para detectar la recaída (y debido a la alta tasa de enfermedad hepática) se debe determinar anualmente las concentraciones de porfirinas en orina o plasma, el metabolismo del hierro, y la función hepática. En la porfiria cutánea tarda con insuficiencia renal crónica, se administra la suplementación eritropoyetina porque moviliza hierro en la síntesis de hemoglobina, con lo que se agotan los depósitos excesivos de hierro.

Porfirias con fotosensibilidad dolorosa aguda

La protoporfiria eritropoyética es una enfermedad hereditaria que es causada por deficiencia parcial en ferroquelatasa mitocondrial, la enzima terminal de la biosíntesis del hemo (figuras 1 y 6).

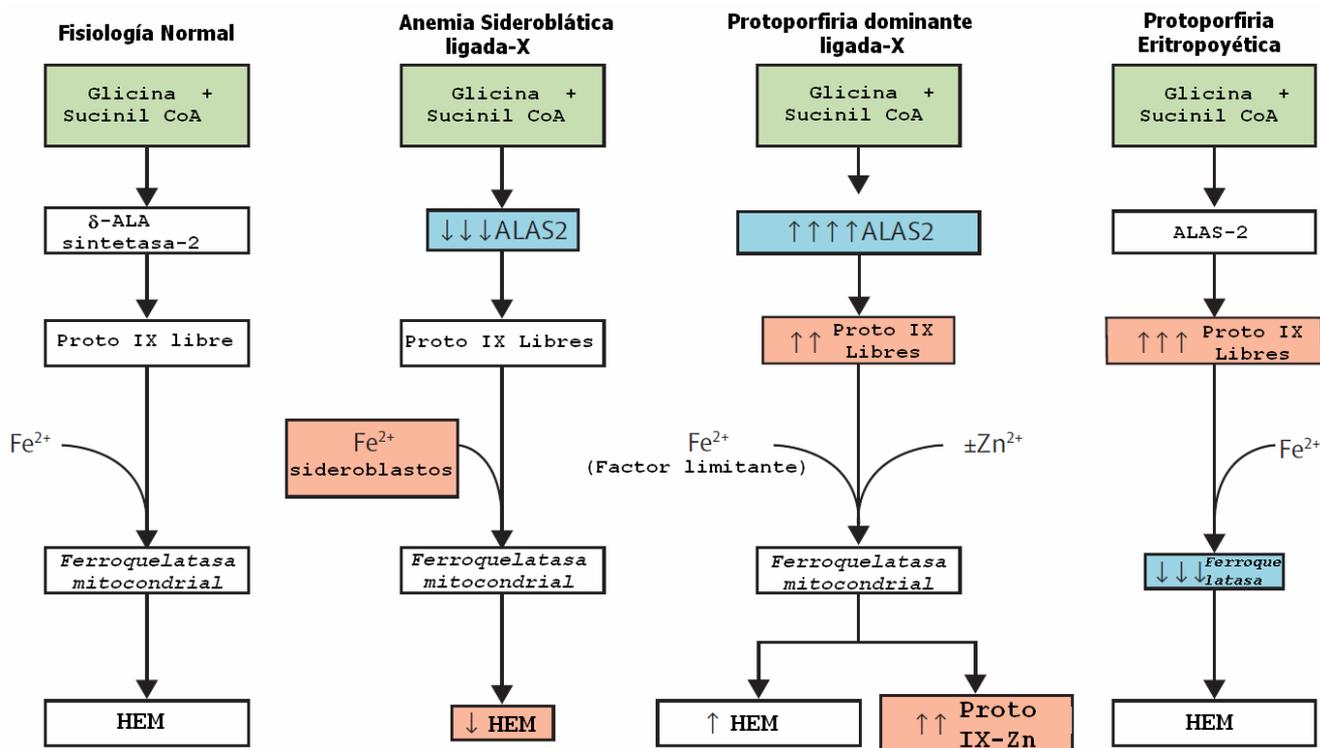


Figura 6: Vías fisiopatológicas de porfirias fotosensibles agudas con dolor
ALAS2 = ALA sintasa

La acumulación de protoporfirina libre, sobre todo en los eritrocitos y secundaria, en otros tejidos (la piel y el hígado) o fluidos biológicos (bilis y las heces), conduce a la fotosensibilidad dolorosa y complicaciones hepáticas potenciales.

La manifestación clínica más frecuente es estacional con fotosensibilidad aguda de la piel expuesta al sol. La fotosensibilidad se desarrolla en la primera infancia, pero en raras ocasiones los síntomas se manifiestan en la edad adulta.

Los síntomas cutáneos de protoporfirina eritropoyética incluye sensación de quemado, escozor y prurito en la piel expuesta al sol. Las reacciones fototóxicas se llevan a cabo en cuestión de minutos de exposición al sol, y el ardor agudo se mejora mediante la aplicación de agua fría.

Los síntomas leves tales como edema y eritema surgen inmediatamente después de la exposición al sol, y lesiones crónicas tales como el engrosamiento de la piel de las manos y cicatrices similar a la cera en la cara son comunes. La queratodermia palmar estacional se ha reportado en algunos pacientes con mutaciones que son homocigotos o heterocigotos para FECH. Muchos pacientes tienen una ligera anemia microcítica hipocrómica.

Aunque la protoporfiria eritropoyética es generalmente una enfermedad benigna, la evidencia bioquímica de disfunción hepática puede ser identificado en el 10-20% de estos pacientes. Los cálculos biliares se pueden formar a partir de protoporfirina, y estos pacientes tienen un mayor riesgo de colestitis. En alrededor del 2% desarrolla una insuficiencia hepática colestásica irreversible con progresión rápida. La disfunción hepática es causada por la acumulación de protoporfirina en los hepatocitos y canalículos biliares, lo que resulta en daño celular, colestasis, lisis celular, y aún mayor retención de protoporfirina.

El modo de herencia protoporfiria eritropoyética es compleja, pero casi siempre se asocia con dos defectos moleculares. En alrededor del 94% de los pacientes con enfermedad manifiesta, la expresión clínica por lo general requiere co-herencia de una mutación en FECH que es trans a un alelo hipomorfo al alelo IVS3-48C de FECH*. El efecto de este alelo es reducir la actividad de ferroquelatasa mitocondrial debajo de un umbral crucial de aproximadamente el 35%. Cerca de 4% de las familias tienen este trastorno, ya sea con mutaciones FECH homocigotas o heterocigotas compuestas, y estos pacientes homo o heteroalélicas tienen un riesgo elevado de enfermedad grave de hígado.

Finalmente, mutaciones somáticas adquiridas de FECH se han descrito en pacientes que desarrollaron protoporfiria eritropoyética en asociación con mielodisplasia o trastorno mieloproliferativo después de la edad de 40 años.

Debido que la protoporfirina es estrictamente lipófilico, no hay excreción de porfirina en la orina. El diagnóstico se basa en un gran aumento en las concentraciones de

protoporfirina libres en los eritrocitos. El ensayo de fluorescencia en plasma de porfirina muestra un pico característico a 634 nm en los pacientes sintomáticos.

La actividad enzima mitocondrial ferroquelatasa, medida en las células nucleadas, se reduce a un 10-35% del valor normal en pacientes sintomáticos y alrededor del 50% en portadores asintomáticos.

El screening para la mutación y del alelo hipomorfo IVS3-48C/T identifica miembros de la familia libre de síntomas y permite la definición del modo de herencia en esa familia.

La protección de la luz solar es la base del tratamiento de la protoporfiria eritropoyética. El uso de ropa especial, protectores solares tópicos opacos, o con fototerapia UVB pueden mejorar la fotointolerancia. Afamelanotide, un análogo de la hormona estimulante de los melanocitos α , se ha sugerido como un medio para inducir la formación de melanina epidérmica foto-protectora.

El consumo de β -caroteno oral (75-200 mg al día) mejora la tolerancia a la luz en aproximadamente un tercio de los pacientes, pero está contraindicado en los fumadores (tabla 3). Es imposible la predicción de qué pacientes pueden desarrollar la enfermedad hepática grave y el tratamiento debe incluir anualmente la evaluación bioquímica de la función hepática. Cuando la disfunción hepática se desarrolla se debe intentar, el tratamiento con colestiramina (que agota protoporfirina hepática) o carbón activado (que se une protoporfirina en el intestino), pero su eficacia está siendo evaluada.

Cuando la insuficiencia hepática avanza, el trasplante es el único tratamiento tendiente a asegurar la supervivencia. Durante la cirugía se recomienda la protección con una barrera física y la modificación de iluminación quirúrgica (filtro amarillo para reducir el potencial de lesiones fototóxicas de los órganos intra-abdominales. Después de un trasplante de hígado, la protoporfirina podría acumularse en el hígado del donante, lo que demuestra el papel clave de la médula ósea en la sobreproducción de protoporfirina. El trasplante concomitante de hígado y de médula ósea deben llevarse a cabo para prevenir la recaída de la enfermedad del hígado; sin embargo, el papel exacto de la cotransplante queda por ser investigado.

Una forma no reconocida previamente de porfiria tiene una presentación clínica muy similar a la de protoporfiria eritropoyética, con enormes cantidades de protoporfirina en eritrocitos, de los cuales alrededor del 40% se une al zinc, pero sin deficiencia de ferroquelatasa. Esta nueva porfiria, llamada protoporfiria eritropoyética dominante

ligada al cromosoma X, resulta del aumento de la actividad de ALAS2 atribuible a deleciones con ganancia función en ALAS2 (figura 6).

Todas las otras mutaciones descritas anteriormente en ALAS2 son mutaciones de pérdida de función que causan anemia sideroblástica recesiva ligada al cromosoma X. Las mutaciones en ALAS2 con ganancia de función lleva a la producción en exceso de protoporfirina para la síntesis de hemoglobina y en cantidades suficientes para causar fotosensibilidad y daño hepático a pesar de la actividad normal de ferroquelatasa mitocondrial.

Tratamientos de apoyo y prevención son similares a las descritas para protoporfiria eritropoyética.

4-PORFIRIAS RECESIVA RARA S

Porfiria eritropoyética congénita

La porfiria eritropoyética congénita (o enfermedad de Gunther) es la más frecuente de las porfirias recesivas raras. La herencia es autosómica recesiva, y el trastorno resulta de una deficiencia actividad enzimática pronunciado de uroporfirinógeno III sintasa (UROS).

El defecto enzimático provoca sobreproducción específica y la excreción del isómero I (no-fisiológico y patógeno) de uroporfirina y coproporfirina (figuras 1 y 3). El estudio molecular, del gen UROS en estos pacientes ha identificado diversas mutaciones. Sin embargo, una mutación sin sentido, p.Cys73Arg, se identifica en el 40% de los alelos de la enfermedad de la gente blanca.

Por otra parte, han sido reportados pacientes con las características de porfiria eritropoyética congénita atribuibles a la deficiencia de UROS que es secundaria a una mutación del gen de factor de transcripción GATA-1- específica de la serie eritroide (tabla 1). Las características clínicas combinan fotosensibilidad cutánea y hemólisis crónica en distinta gravedad.

La mayoría de los pacientes tienen fotosensibilidad severa, que conduce a la formación de ampollas, cicatrices, y, finalmente, la desfiguración de las zonas del cuerpo expuestas a la luz como las manos, los oídos, la nariz y los párpados. La afectación ocular incluye queratitis ulcerativa crónica y cicatrización de la córnea. Las infecciones secundarias de las lesiones pueden conducir a la cicatrización, deformidades y pérdida de los dedos.

La eritrodontia (figura 7), osteodistrofia y una osteoporosis asociado a una osteolisis con médula ósea hiper celular están presentes en casi todos los pacientes. La orina roja fluorescente en pañales ofrece un diagnóstico precoz fácil. La hemólisis leve a severa e hiperesplenismo son sugerentes del metabolismo del hemo deteriorado en los eritrocitos.

La heterogeneidad fenotípica es típica de porfiria eritropoyética congénita. Las formas latentes adultas muestran ya sea un fenotipo leve a menudo restringido a la fotosensibilidad de la piel debido a leves mutaciones UROS heredadas o, en pacientes de edad avanzada, una síndrome semejante a la porfiria eritropoyética congénita como una complicación de la enfermedad maligna mieloide, que precede a la aparición de las lesiones cutáneas.



Figura 7: La presentación clínica de porfiria eritropoyética congénita (enfermedad de Günther).

Presentación grave del adulto (A); presentación grave en un recién nacido antes de (B) y 2 años después del trasplante de médula (C) hueso con persistencia de eritrodontia.

Las formas graves de porfiria eritropoyética congénita, comenzando desde la embriogénesis, están dominados por una anemia hemolítica severa que lleva a hidropesía fetal y muerte en el útero. Es aconsejable el diagnóstico precoz, ya que la atención especial se debe tomar con los bebés afectados de ictericia neonatal para evitar la fototerapia para el tratamiento. El trasplante de médula ósea alogénico es el

único tratamiento curativo y ha tenido éxito en varios pacientes con enfermedad moderada a severa (figura 7).

El tratamiento de apoyo es crucial para la porfiria eritropoyética congénita se basa en la protección de la luz solar y la exposición UV, asociada con el cuidado meticuloso de la piel (tabla 3). La anemia puede ser tan grave que algunos pacientes son dependientes de transfusiones. La esplenectomía puede reducir la necesidad de transfusiones. La terapia génica está siendo investigado.

Porfiria Hepatoeritropoyética

La porfiria hepatoeritropoyética es causada por una deficiencia homocigotos o heterocigotos de la enzima descarboxilasa uroporfirinógeno. Sólo se han descrito unos 34 casos de este trastorno. Es predominantemente una porfiria hepática que rara vez se asemeja clínicamente a la porfiria eritropoyética congénita y tiende a presentarse en la infancia o la niñez con orina roja, ampollas, lesiones cutáneas hipertrichosis y cicatrices (figura 5).

Los cambios esclerodermoide en la piel son la característica predominante en algunos casos. Las concentraciones de porfirinas eritrocitarias se incrementaron, pero predominan las protoporfirinas. Algunos pacientes también tienen anemia hemolítica y esplenomegalia. Sin embargo, los hallazgos bioquímicos en porfiria hepatoeritropoyética asemejan a los reportados para la porfiria cutánea tardía (tabla 1). El tratamiento se basa en medidas de evitar el sol mientras que la sangría y la cloroquina no son eficaces para este trastorno.

Porfirias hepáticas recesiva rara agudas

Las variantes de este subgrupo son la porfiria por déficit del el ácido δ -aminolevulínico deshidrasa, porfiria aguda intermitente, porfiria variegata y coproporfiria hereditaria. En estas variantes raras que se manifiestan en los bebés o en la primera infancia, preentan orina de color naranja en pañales puede sugerir de la presencia de porfirias (figura 3).

Los 5 casos homocigotos de porfiria aguda intermitente se han presentado con fenotipos de severidad variable. La situación clínica es totalmente diferente de la de los niños intermitentes agudos dominantes. Los chicos afectados tiene porencefalia,

retraso severo del desarrollo, defectos neurológicos, cataratas, retraso psicomotor, ataxia y convulsiones.

La porfiria variegata recesiva con lesiones cutáneas acompañadas por anomalías esqueléticas de la mano ha sido reportada en unos 15 individuos. Baja estatura, retraso mental y convulsiones también surgen pero con menos frecuencia que las lesiones o anomalías de la mano. Dos diferentes tipos de casos con coproporfiria hereditarios homocigotos se han descrito con una relación genotipo-fenotipo documentado. En el primer tipo, los pacientes fueron pequeños y mostraron la fotosensibilidad de la piel, retraso del desarrollo, defectos neurológicos y retraso psicomotor. En el segundo tipo, llamados harderoporfiria, los pacientes presentan con ictericia intensa y anemia hemolítica en el nacimiento y sin síntomas neurológicos. El patrón de la excreción fecal de porfirina no es típico, con grandes cantidades de harderoporfirina además de coproporfirina.

Se han informado seis casos de porfiria recesiva con deficiencia de ácido δ -aminolevulínico deshidratasa con estudios genéticos y mutaciones detectadas en el gen ALAD. La enfermedad puede manifestarse en la infancia o en la edad adulta con síntomas neurológicos graves que tienen características de la neuropatía crónica a veces se asocia con ataques agudos.

Este subtipo de trastorno se caracteriza por gran aumento de la excreción de ácido δ -aminolevulínico y coproporfirina (tabla 1) en la orina, acompañado por una baja actividad ácido δ -aminolevulínico deshidratasa medido en los eritrocitos. En la tirosinemia hereditaria tipo I, los síntomas de este trastorno se desarrollan como resultado de la acumulación de succinilacetona, el inhibidor más potente de la ácido δ -aminolevulínico deshidratasa en el hígado, que es identificada en la orina y la sangre de los pacientes.

Como resultado, alrededor del 40% de estos niños tienen síntomas similares a los ataques de porfiria aguda. El tratamiento es el mismo que para los ataques agudos y es efectivo en algunos pero no todos los casos. El trasplante hepático en estos pacientes tiene poco efecto sobre los síntomas o perfil bioquímico, lo que sugiere daño neuronal irreversible. Ataques futuros se impide por la evitación de agentes conocidos para estimular la actividad ALAS1 y también los conocidos por inhibir la actividad de δ -aminolevulínico- deshidratasa (por ejemplo, plomo).

BIBLIOGRAFIA:

- **Hervé Puy, Laurent Gouya, Jean-Charles Deybach.** Porphyrias. *Lancet* 2010; 375: 924-37