

Libros de **Cátedra**

# Enfermedades Metabólicas Hereditarias

Bases bioquímicas, moleculares, diagnóstico  
y tratamiento

Ana Maria Cortizo (coordinadora)

FACULTAD DE  
CIENCIAS EXACTAS

**e**  
exactas

  
EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA

# ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

BASES BIOQUÍMICAS, MOLECULARES, DIAGNÓSTICO  
Y TRATAMIENTO

Ana Maria Cortizo

(coordinadora)

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA

  
EDITORIAL DE LA UNLP

*Este libro está dedicado a nuestros alumnos, que con entusiasmo intentan comprender las bases de las enfermedades metabólicas hereditarias.*

# Agradecimientos

A los autores de este libro, docentes de Bioquímica Patológica, Ana Laura, Sara y Juan Manuel; a los colaboradores-docentes, Walter y Antony, por su tiempo y dedicación, que hicieron posible concretar este proyecto.

A Gabriel Giagante, por su colaboración en varias de las figuras de este texto.

A mis Profesores de Bioquímica Patológica, quienes me transmitieron el interés por diferentes aspectos de las Patologías hereditarias.

A la Facultad de Ciencias Exactas, por darnos el espacio de desarrollo para la docencia, investigación y extensión en el Área Bioquímica Clínica.

A la UNLP por crear este espacio de publicaciones para las Cátedras.

*"Dejamos de temer aquello que se ha aprendido a entender".*

Marie Curie. (Nacida Marie Sklodowska). Científica francesa nacida en Polonia

# Índice

## PRIMERA PARTE

### Introducción - Generalidades

#### Capítulo 1

Introducción. Bases genéticas, bioquímicas y moleculares de enfermedades metabólicas hereditarias \_\_\_\_\_ 10

*Ana María Cortizo*

#### Capítulo 2

Epigenética de Enfermedades humanas \_\_\_\_\_ 17

*Ana María Cortizo*

## SEGUNDA PARTE

### Cromosomopatías

#### Capítulo 3

Citogenética. Mecanismos de alteraciones cromosómicas \_\_\_\_\_ 24

*Walter Bozzo*

#### Capítulo 4

Síndrome de Down \_\_\_\_\_ 61

*Ana Laura Di Virgilio*

#### Capítulo 5

Síndrome de X-Frágil \_\_\_\_\_ 78

*Sara Rocío Chuguransky*

## **TERCERA PARTE**

### **Alteraciones del metabolismo de Carbohidratos**

#### **Capítulo 6**

Diabetes mellitus \_\_\_\_\_ 90

*Ana María Cortizo y Antonio Desmond McCarthy*

#### **Capítulo 7**

Síndrome metabólico \_\_\_\_\_ 132

*Antonio Desmond McCarthy*

#### **Capítulo 8**

Galactosemias \_\_\_\_\_ 140

*Sara Rocío Chuguransky*

#### **Capítulo 9**

Glucogenosis \_\_\_\_\_ 149

*Juan Manuel Fernández*

## **CUARTA PARTE**

### **Alteraciones del metabolismo de Lípidos**

#### **Capítulo 10**

Metabolismo de lipoproteínas y clasificación de Hiperlipoproteinemias.

Aterosclerosis \_\_\_\_\_ 165

*Ana María Cortizo*

#### **Capítulo 11**

Hiperquilomicronemias \_\_\_\_\_ 180

*Ana María Cortizo*

#### **Capítulo 12**

Hipercolesterolemia Familiar \_\_\_\_\_ 195

*Ana María Cortizo*

#### **Capítulo 13**

Enfermedades de almacenamiento lisosomal \_\_\_\_\_ 211

*Ana María Cortizo*

## QUINTA PARTE

### Alteraciones del metabolismo de Metales, Hemo y otras vías

#### Capítulo 14

Metabolismo de Fe - Hemocromatosis hereditaria \_\_\_\_\_ 236

*Juan Manuel Fernández*

#### Capítulo 15

Metabolismo del Hemo - Porfirias \_\_\_\_\_ 255

*Sara Rocío Chuguransky y Juan Manuel Fernández*

#### Capítulo 16

Alteraciones del metabolismo de la bilirrubina \_\_\_\_\_ 274

*Juan Manuel Fernández*

#### Capítulo 17

Alteraciones en el metabolismo de purinas \_\_\_\_\_ 289

*Ana María Cortizo*

#### Capítulo 18

Distrofias musculares \_\_\_\_\_ 307

*Ana Laura Di Virgilio*

#### Capítulo 19

Hiperfenilalaninemias – Fenilcetonuria \_\_\_\_\_ 327

*Ana María Cortizo*

#### Capítulo 20

Fibrosis Quística \_\_\_\_\_ 336

*Ana María Cortizo*

#### Capítulo 21

Osteopatías Hereditarias. Hipofosfatasa - Ontogénesis Imperfecta \_\_\_\_\_ 367

*Juan Manuel Fernández - Ana María Cortizo*

#### Capítulo 22

Enfermedades Neurodegenerativas. Alzheimer - Parkinson \_\_\_\_\_ 391

*Juan Manuel Fernández*

**Los autores** \_\_\_\_\_ 406

# CAPÍTULO 15

## Metabolismo del Hemo - Porfirias

*Sara R. Chuguransky y Juan Manuel Fernández*

### Introducción

El hemo es un anillo tetrapirrólico perteneciente al grupo de las metaloporfirinas y constituyente de muchas proteínas celulares que realizan funciones de transporte y almacenamiento de oxígeno (hemoglobina, mioglobina), de aquellas que transportan electrones (Citocromos de las cadenas respiratorias de la mitocondria) y de proteínas que participan en reacciones del tipo oxidación-reducción (por ejemplo citocromo P450). El hígado y la médula ósea son los principales órganos donde se sintetiza el hemo, principalmente para la síntesis de citocromo p450 y hemoglobina, respectivamente. Sin embargo, también se sintetiza en casi todas las células debido a que el grupo hemo es importante para otras proteínas como ser catalasa, peroxidasa, triptofano pirrolasa, prostaglandina endoperóxido sintasa y guanilato ciclasa. En otros organismos, otra metaloporfirina de gran importancia es la clorofila, la cual, en lugar de quelar un átomo de Fe se encuentra quelando un átomo de Mg. De hecho, en 1930, Hans Fischer, describió a las porfirinas como un compuesto que hace verde a las hierbas y roja a la sangre.

Las porfirinas son tetrapirroles macrociclos de 4 anillos pirrólicos, unidos a su vez por cuatro puentes metenos (Fig 15.1). Además de ser compuestos cíclicos, poseen una cantidad de dobles enlaces conjugados que le otorgan estabilidad y características fotofísicas particulares.

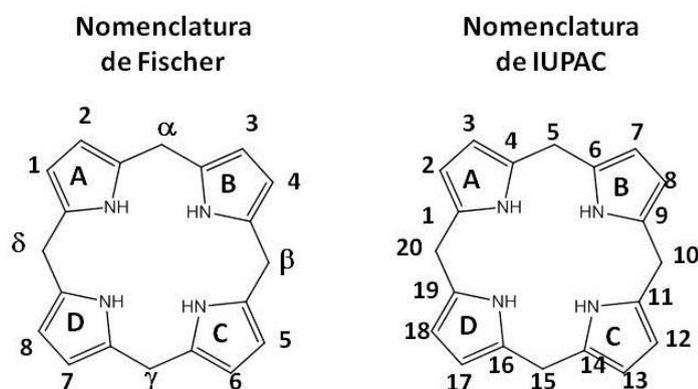


Figura 15.1. Formas de nombrar un mismo porfirinógeno según Fischer e IUPAC.  
(Imagen adaptada de Scriver 2001)

Si bien, IUPAC (en inglés *International Union of Pure and Applied Chemistry*) ha tratado de otorgarle a estos grupos de compuestos una forma sistemática de nombrarlos, la forma más común de hacerlo es utilizando la forma de Fischer. En este último sistema se nombra a los ciclos pirrólicos con letras, a los carbonos donde se encuentran los sustituyentes con números y los puentes metenos con letras griegas. Los nombres que recibirán las porfirinas dependerán de los sustituyentes que las conforman. Por ejemplo, las etioporfirinas son una familia de compuestos de 4 miembros en donde luego de la descarboxilación oxidativa de sus 8 sustituyentes se obtienen grupos metilos y etilos como sustituyentes. En la Fig. 15.2 se observan los cuatro isómeros de esta serie de compuestos, en los cuales la molécula posee 8 sustituyentes de dos clases, 4 Ac. Acéticos y 4 Ac. propiónicos y se llaman uroporfirinógenos. Dependiendo de la secuencia de los grupos propiónicos y acéticos, se obtendrán los isómeros I, II, III y IV. Es importante destacar que de estos 4 isómeros, solo el uroporfirinógeno III llegará a producir el hemo.

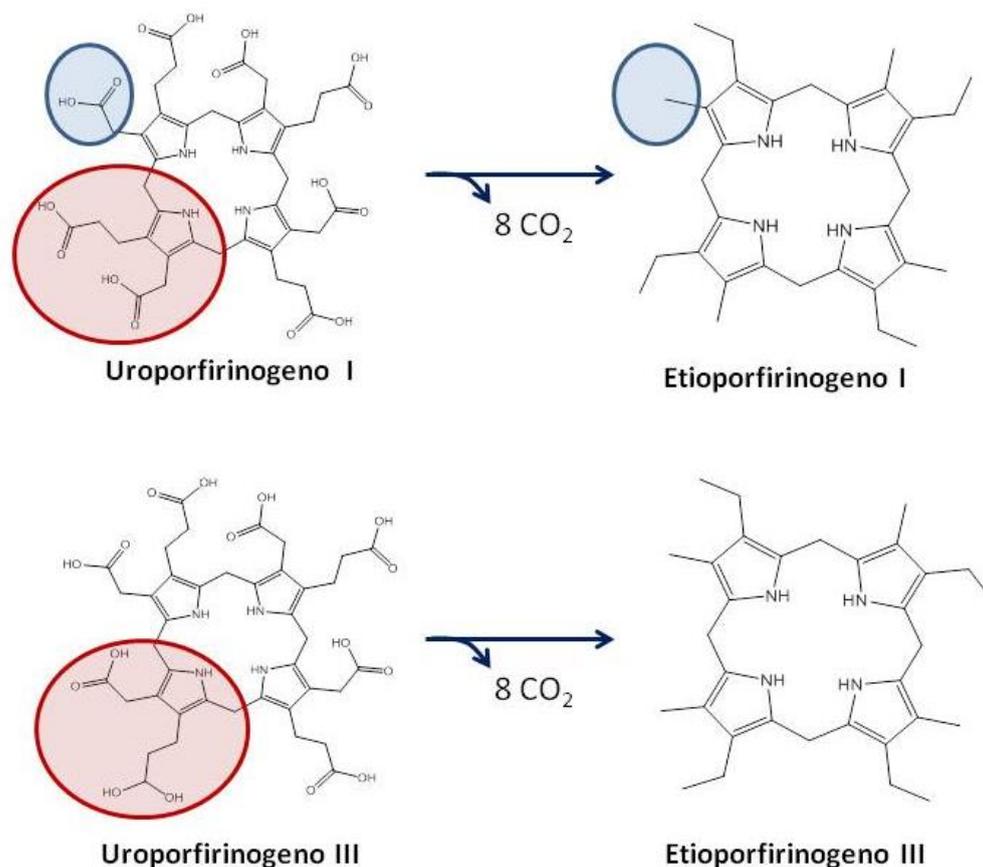


Figura 15.2. Descarboxilación oxidativa de los 8 grupos sustituyentes para formar las etioporfirinas. En azul se muestra un ejemplo de la obtención de un metilo a partir de la descarboxilación de un acético. En rojo, la diferencia entre el isómero I y el isómero III.

Otro grupo de isómeros son las mesoporfirinas, estas resultan de una descarboxilación oxidativa, pero no en todos los sustituyentes. Si dos de los anillos pirrólicos del tetrapirrol tienen como sustituyentes un metilo y un etilo y los otros dos tienen como sustituyentes un metilo y un propiónico, se obtienen 15 isómeros que constituyen la serie de las Mesoporfirinas.

Las porfirinas naturales sólo permiten obtener el isómero IX (Fig 15.3) de esta serie y proviene de la serie III de las Etioporfirinas.

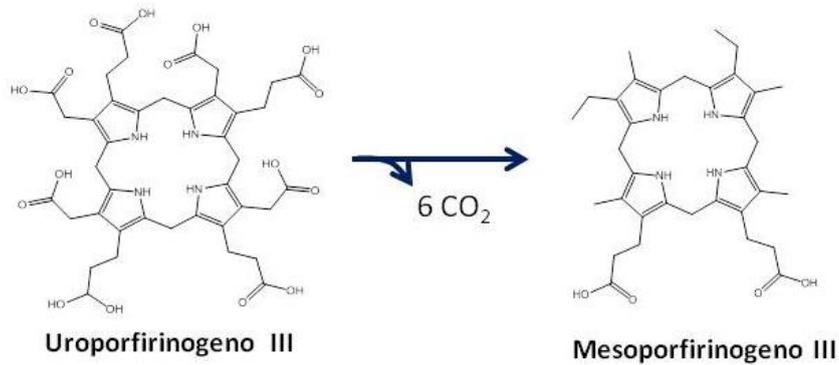


Figura 15.3. Descarboxilación oxidativa parcial que produce el mesoporfirinógeno IX.

Los grupos sustituyentes no solo le dan el nombre a las porfirinas y a los porfirinógenos, también le otorgan a estos compuestos la capacidad de ser hidrofobicos o hidrosolubles, dependiendo de cada uno de ellos. Por ejemplo, el uroporfirinógeno posee ocho grupos carboxílicos que le dan la capacidad de ser hidrosolubles, estando en el otro extremo las protoporfirinas, las cuales poseen solo dos grupos carboxílicos, compuesto con características hidrofóbicas. Dependiendo de su solubilidad en agua o no, se las podrá encontrar en heces o en orina (Fig 15.4). A lo largo de la ruta de síntesis del grupo hemo, se generan distintos intermediarios con diferentes número de grupos carboxílicos, que van de desde 8 (en el caso de uroporfirinógeno) hasta 2 (en el caso de la protoporfirina), así, estos intermediarios podrán ser encontrados y dosados tanto en muestras de orina como de heces.

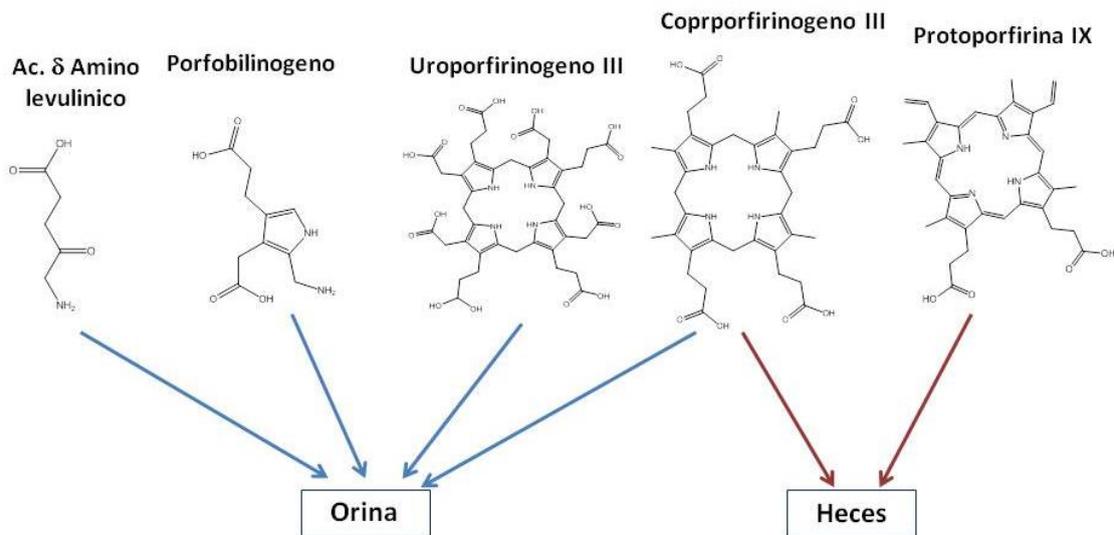


Figura 15.4. Aparición de intermediarios en heces u orina según su polaridad.

Además de las diferencias de los grupos sustituyentes, existen diferencias en el estado de oxidación del anillo tetrapirrólico. En la ruta de síntesis, los puentes metenos se encuentran en estado reducido, siendo estos llamados porfirinógenos, mientras que al final de la síntesis, se encuentran oxidados siendo estos las porfirinas. Según su estado oxidativo, estos compuestos poseen diferencias físicas y químicas entre ellos. Por ejemplo, los porfirinógenos son compuestos inestables químicamente e incoloros, con resonancia de los dobles enlaces solo dentro de cada uno de los anillos pirrólicos. Por otro lado las porfirinas, al poseer dobles enlaces conjugados a lo largo de todo el macrociclo, son químicamente más estables, poseen color y además emiten fluorescencia roja en el UV, más específicamente, cuando se las irradia a 400nm, la banda de Soret. En soluciones ácidas, presentan dos bandas de emisión fuerte, una a 600-610 nm y la otra a 640-660 nm. Todas las porfirinas presentan un espectro de absorción caracterizado por una banda muy fuerte cerca de 400 nm y un grupo de 4 bandas entre 500-630 nm que decrecen en intensidad hacia el rojo. De esta manera es posible realizar la cuantificación y determinar la composición de una mezcla mediante espectrofluorometría. Sin embargo, no todas las porfirinas fluorescen, por ejemplo, la protoporfirina IX quelando Fe u otras porfirinas quelando metales paramagnéticos no fluorescen. Por otro lado, si el quelante es un metal diamagnético, se puede observar fluorescencia.

Esta capacidad de fluorecer, hace que algunos pacientes con porfiria presenten fluorescencia en tejidos debido a la acumulación de intermediarios de la síntesis de hemo, por ejemplo en dientes y huesos, o en una muestra de orina, cuando se los expone a una luz UV. Esta fluorescencia hace que se produzcan dentro de las células distintos tipos de radicales de oxígeno y nitrógeno que produce daños a los componentes celulares, llevando de esta manera a eritemas y edemas que producen lesiones erosivas y pérdida de falanges cuando se los expone a la luz solar.

## Síntesis del grupo Hemo

La síntesis de grupo hemo consiste en 8 reacciones de las cuales la primera y las últimas 3 se llevan a cabo dentro de la mitocondria, mientras que la segunda a la quinta reacción ocurren en el citoplasma. La primera de las reacciones es realizada por la enzima ácido  $\delta$  amino levulinico sintasa (ALA Sintasa), la cual sintetiza el ácido  $\delta$  amino levulínico ( $\delta$  ALA) a partir de glicina y succinil CoA (Fig 15.5) utilizando piridoxal fosfato como cofactor. Este primer intermediario es de suma importancia pues  $\delta$  ALA no interviene en ninguna otra vía metabólica y una vez formada esta molécula, la síntesis continuará hasta llegar al hemo.

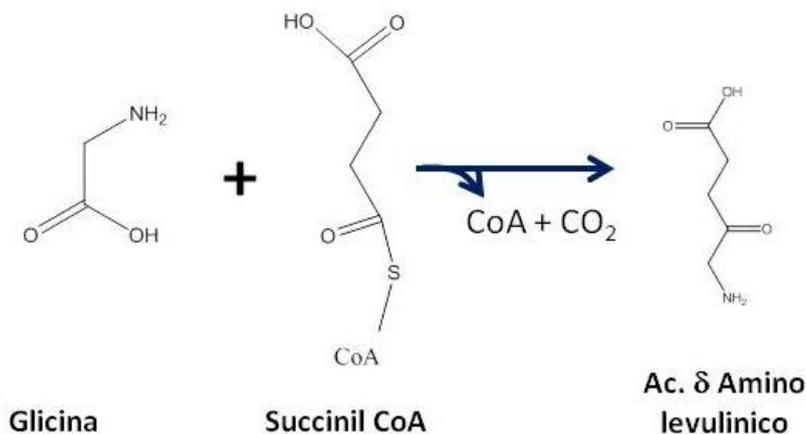


Figura 15.5. Síntesis de Acido  $\delta$  amino levulinico llevado a cabo por la enzima Acido  $\delta$  Aminolevulinico Sintasa (ALAS).

Luego de su síntesis,  $\delta$ ALA es transportado al citoplasma donde es sustrato de la segunda enzima llamada  $\delta$ ALA Dehidratasa o también llamada Porfobilinogeno Sintasa. Esta enzima, sensible a intoxicaciones con plomo, condensa dos  $\delta$ ALA para crear un porfobilinógeno (Fig 15.6).

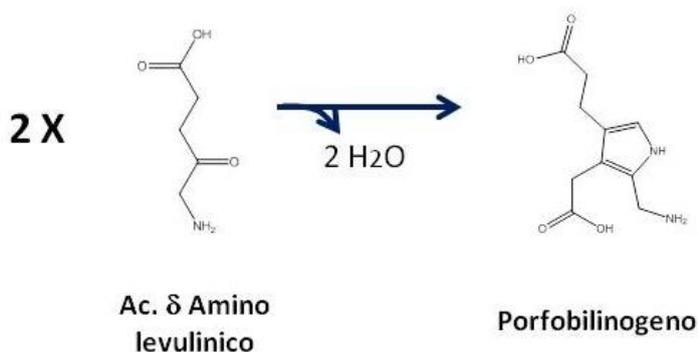


Figura 15.6. Síntesis del porfobilinogeno a partir de dos  $\delta$ ALA catalizado por la enzima Ala Deshidratasa (o también llamada Profobilinogeno Sintasas).

La siguiente reacción está dada por la enzima Porfobilinogeno desaminasa, la cual produce hidroximetilbilano (Fig 15.7) a partir de cuatro moléculas de porfobilinógeno.

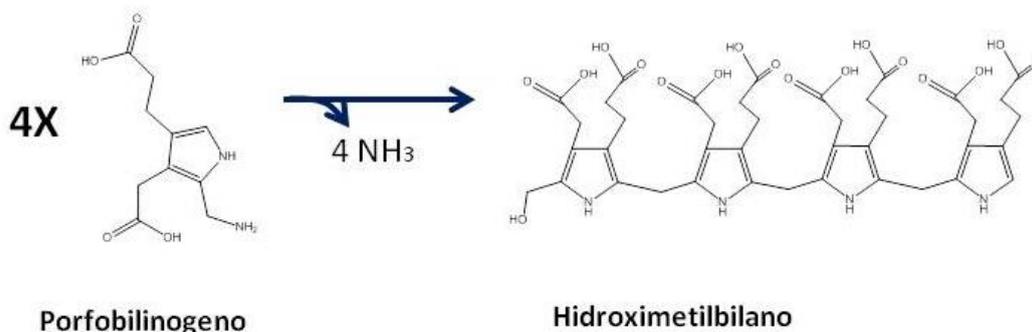


Figura 15.7. Síntesis del Hidroximetilbilano a partir de 4 unidades de Porfobilinogeno catalizado por la enzima Porfobilinogeno Desaminasa.

El hidroximetilbilano tiene dos posibles destinos, formar el macrociclo en forma espontánea, creando el uroporfirinógeno I, o ciclarse mediante la enzima Uroporfirinógeno III Sintasa para dar uroporfirinógeno III (Fig 15.8). Esta enzima forma el isómero III de la serie, rotando el anillo D durante el proceso de ciclado.

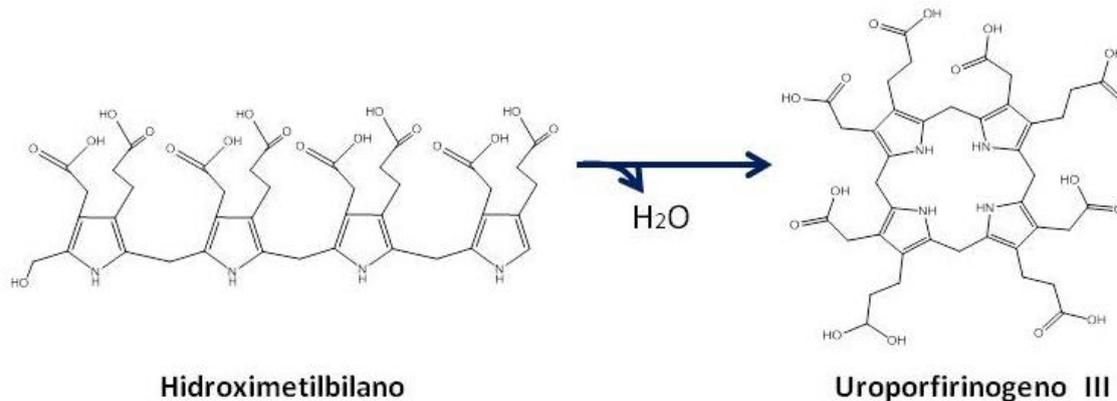


Figura 15.8. Formación del macrociclo tetrapirrólico Uroporfirinogeno III mediado por la enzima Uroporfirinogeno III Sintasa, la cual, durante el proceso de ciclado, invierte el pirrol D para formar el isómero III.

El siguiente paso consiste en realizar la descarboxilación oxidativa de 4 de los 8 grupos carboxílicos, puntualmente, la descarboxilación ocurre en todos los grupos acéticos para crear metilos como sustituyentes (Fig. 15.9). La enzima que produce estas descarboxilaciones es la Uroporfirinógeno descarboxilasa, que tiene como sustrato tanto al uroporfirinógeno III como a su isómero I. La descarboxilación ocurre en forma secuencial, obteniendo los porfirinógenos de 7, 6 y 5 grupos carboxílicos como intermediarios de la reacción.

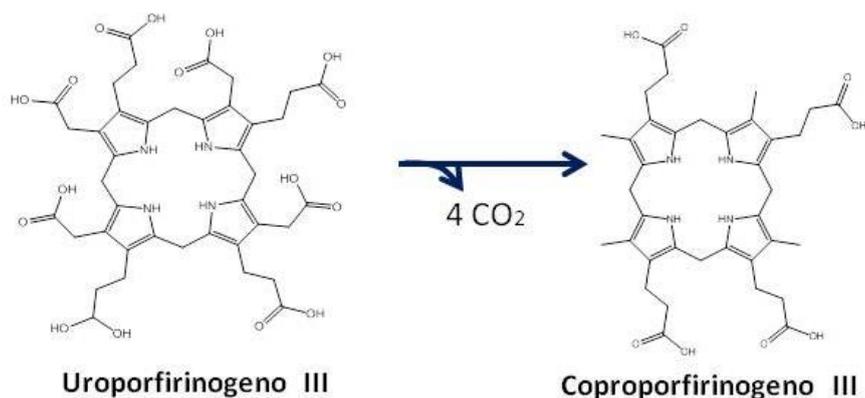


Figura 15.9. Síntesis del Coproporfirinogeno III mediado por la enzima Uroporfirinogeno Descarboxilasa. Es importante recordar que el Uroporfirinogeno I también es sustrato de esta enzima

Una vez formadas ambas coproporfirinas (I y III), solo el isómero III es capaz de entrar a la mitocondria y continuar con la síntesis de Hemo. El coproporfirinogeno III es sustrato de la enzima Coproporfirinogeno III oxidasa formando el Protoporfirinógeno IX (fig 15.10), lo cual se logra gracias a la descarboxilación oxidativa de los grupos propiónicos de los anillos A y B, para formar grupos vinilos como sustituyentes.

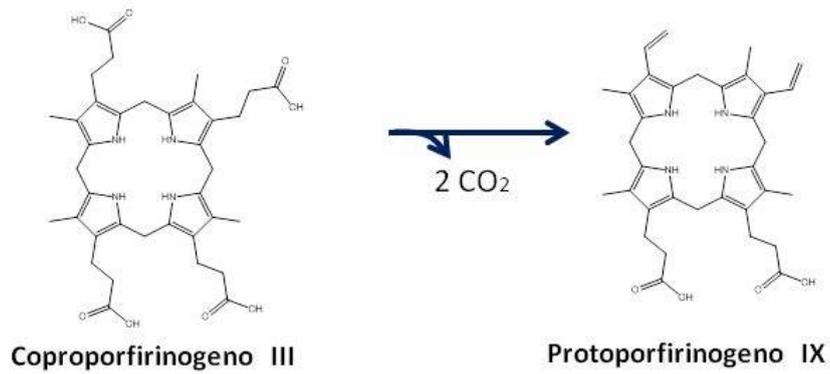


Figura 15.10. Síntesis del Protoporphirinogeno IX catalizado por la enzima Coproporphirinogeno III Oxidasa.

El siguiente paso de la reacción también es una oxidación, pero en este caso ocurre sobre el anillo tetrapirrólico (Fig. 15.11). Esta reacción está catalizada por la enzima Protoporphirinógeno oxidasa, que produce como producto la Protoporfirina IX.

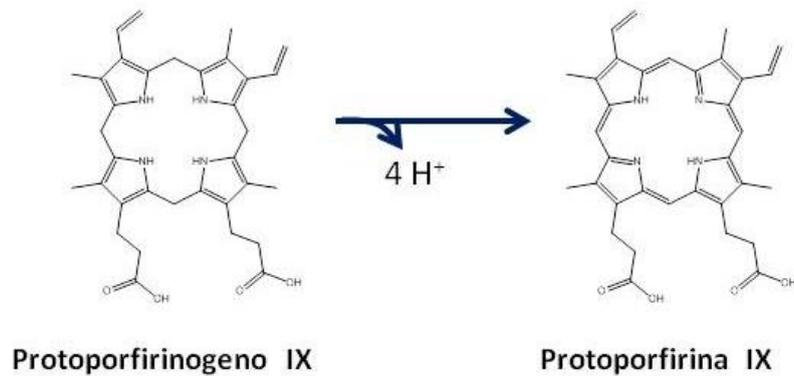


Figura 15.11. Oxidación del Protoporphirinogeno IX para dar Protoporfirina IX mediado por la enzima Protoporphirinogeno Oxidasa.

El último paso de la síntesis de hemo es la incorporación del átomo de  $Fe^{+2}$  (Fig 15.12), una reacción catalizada por la enzima ferroquelatasa.

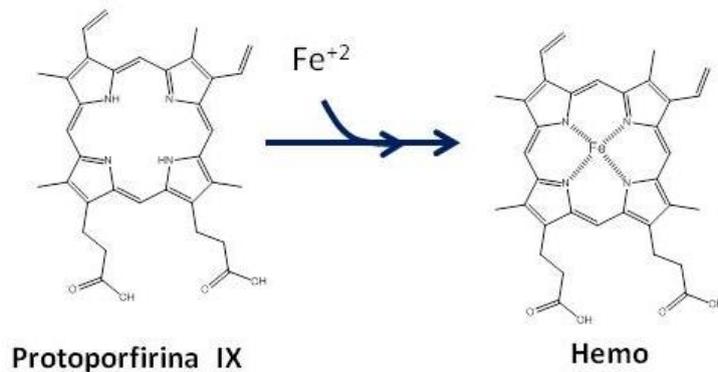


Figura 15.12. Incorporación de un átomo de  $Fe^{+2}$  a la Protoporfirina IX para formar el grupo Hemo, reacción catalizada por la Ferroquelatasa.

En la figura 15.13 se puede observar un esquema de la síntesis del Hemo donde se describe la secuencia de reacciones que involucra a las 8 enzimas, los intermediarios y los dos compartimientos celulares involucrados.

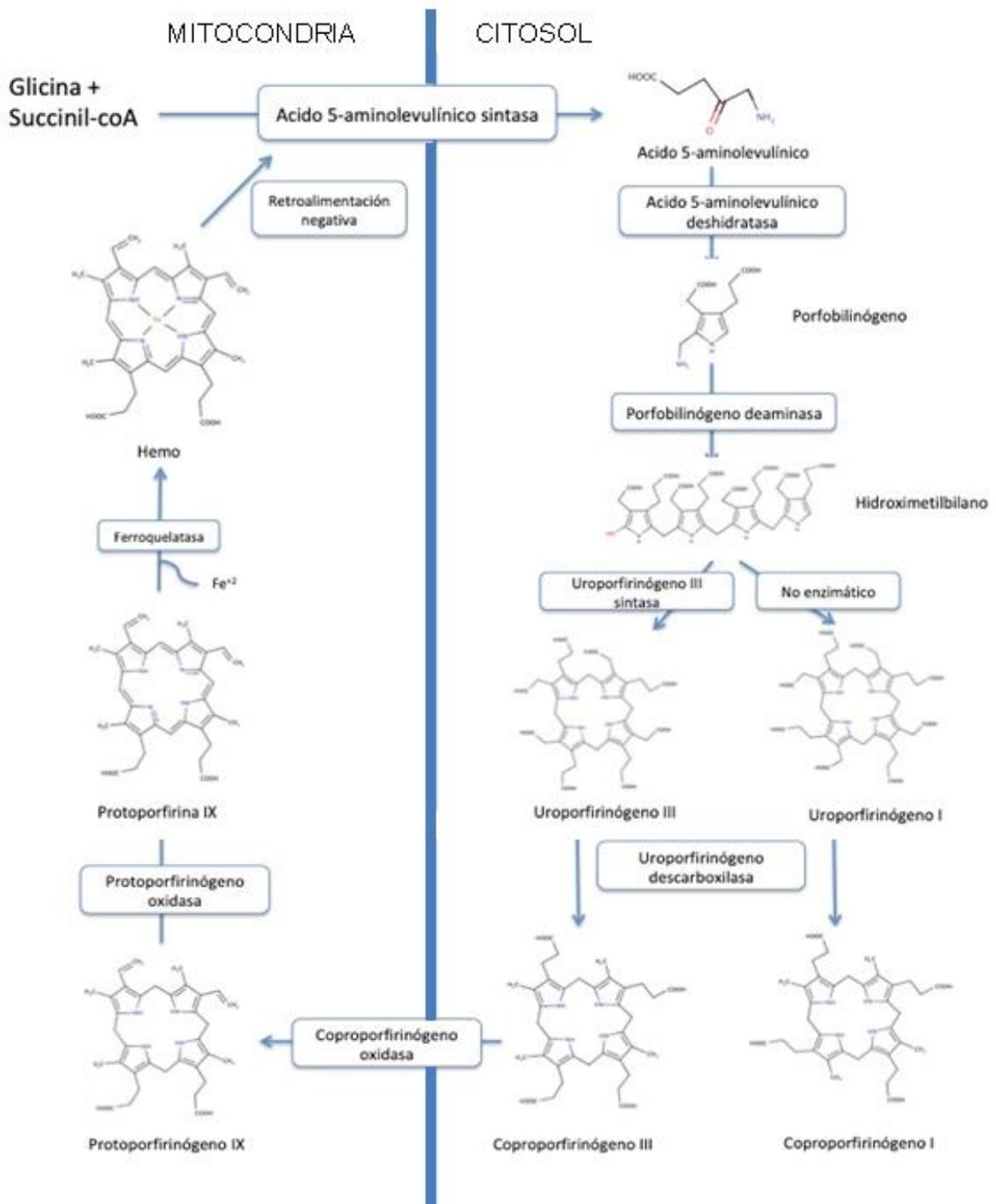


Figura 15.13. Síntesis del grupo Hemo. (Imagen adaptada de Scriver 2001)

## Regulación de la síntesis del Hemo

Una vez formado el primer intermediario de la ruta metabólica, el  $\delta$  ALA, la síntesis prosigue hasta la formación del Hemo, siendo la síntesis de ALA un paso importante para regular la vía metabólica. Los dos órganos principales donde corre la síntesis de hemo, hígado y médula ósea,

expresan dos isoenzimas de ALA sintetasa que son reguladas en forma diferente. La ALAS-1 o ALAS-N es la ALA sintetasa que se expresa en el tejido hepático, mientras que la ALAS-2 o ALA-E, es la isoenzima que se expresa en los precursores de los glóbulos rojos. Ambas isoenzimas poseen distintos tipos de regulaciones y esto se debe a que las funciones del hemo en estos órganos son distintas. En el hígado, la expresión de la enzima ALA-1, permite una respuesta rápida en función de los requerimientos metabólicos, mientras que en los precursores de los glóbulos rojos, la regulación permite un estado constante y elevado dependiendo de los niveles de hierro.

La regulación de la enzima ALAS-1 en el hígado está fuertemente vinculada a los niveles intracelulares de hemo, los cuales inhiben la expresión no solo a nivel de la transcripción y traducción del gen sino que también su translocación a la mitocondria, pero no inhiben la actividad de la enzima. En una serie de experimentos se observó que para disminuir la actividad de la enzima ALAS-1 se necesita una concentración intracelular de  $10^{-5}$  M de hemina (análogo del hemo) mientras que para la inhibición de la transcripción, traducción y translocación se necesita de una concentración de  $10^{-8}$  M del mismo análogo; es decir, se necesita 1000 veces menos de hemo para inhibir la síntesis de ALAS-1 que la actividad de esta enzima. Se ha planteado la existencia de un pool de hemo libre intracelular, del cual proviene del hemo que acaba de ser sintetizado pero que aun no se ha unido a proteínas o de los hemos que se disocian de diversas proteínas sobre todo de la triptófano pirrolasa la cual posee una constante de disociación de  $10^{-8}$  M, coincidente con la concentración necesaria para inhibir la síntesis del grupo hemo (Fig 15.14). De esta forma, se ha propuesto que este pool de hemo libre, en equilibrio con la triptófano pirrolasa reprimiría la síntesis de la ALAS-1.

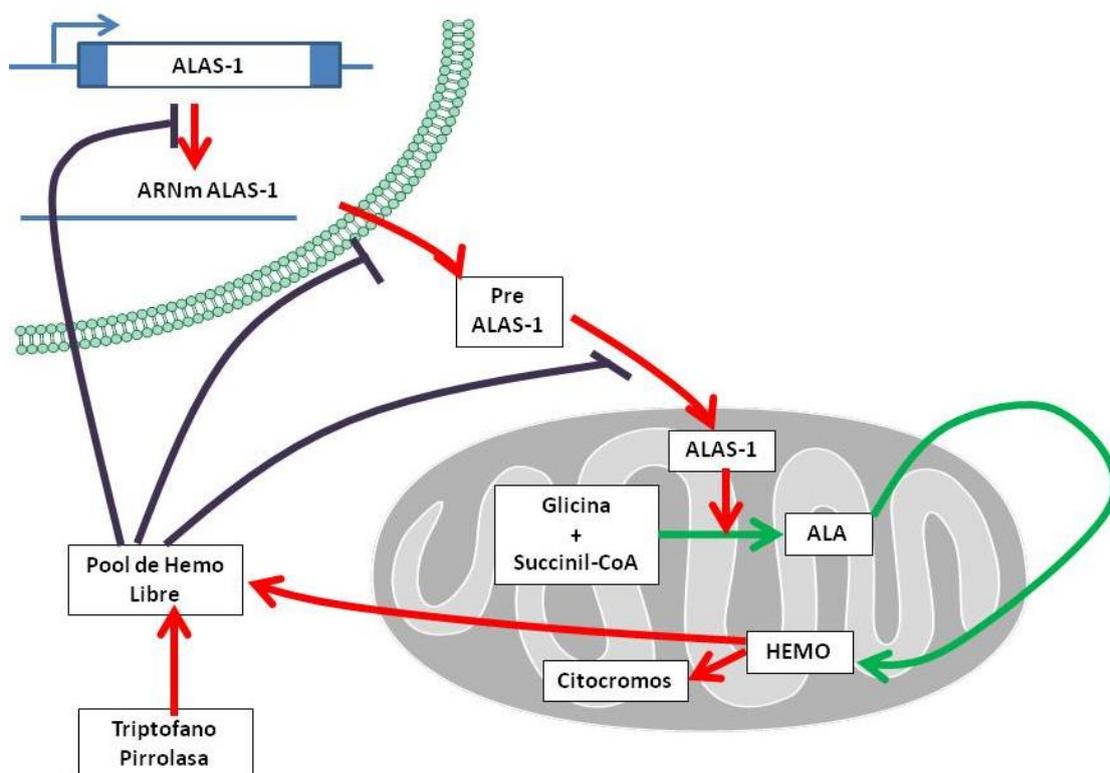


Figura 15.14. Formación del pool de Hemo libre y su capacidad de regular la síntesis de ALAS1. (Imagen adaptada de Scriver 2001)

Contrariamente a la regulación de la ALAS-1, la ALAS-2 no es regulada en forma negativa por el hemo. La síntesis de esta enzima está regulada por el mecanismo IRE-IRP y además, como la síntesis de la hemoglobina concluye cuando madura el glóbulo rojo, el hemo estimula la síntesis de las globina y de esta forma se asegura que la síntesis de hemo y de las proteínas estén en forma equilibradas (fig 15. 15). Al final, cuando el glóbulo rojo madura y no hace falta continuar produciendo hemoglobina, el hemo inhibe la captación del Fe.



Figura 15.15. Regulación de la síntesis del Hemo en precursores de eritrocitos.

En cuanto a los tejidos extrahepáticos y extraeritropoyéticos, la regulación de ALAS es desconocida, pero se sabe que es distinta a lo que ocurre en hepatocitos y a los precursores de los glóbulos rojos. Por otro lado, en el hígado fetal, que es el encargado de la eritropoyesis fetal, la ALAS es refractaria al hemo como en las células eritroide, siendo su regulación de forma similar a la de medula ósea adulta.

## Porfirias

Las porfirias son un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por un bloqueo en la síntesis del hemo con acumulación de sus precursores. Estas enfermedades son hereditarias o adquiridas y resultan de la deficiencia en la actividad de alguna de las enzimas involucradas en esta ruta metabólica, a excepción de la ALA-S, la cual produce anemia sideroblástica X-ligada. En la tabla 15.1 se muestran las distintas porfirias que se desencadenan según el bloqueo en la síntesis del hemo y su clasificación. Las porfirias se las clasifican en hepáticas y eritropoyéticas, dependiendo el sitio primario de expresión de la enzima disfuncional prevalente. Sin embargo, una clasificación más apropiada es la que las agrupa en agudas o no agudas, es decir, aquellas porfirias que generan ataques agudos o no.

**Tabla 15.1**

Enzima	Porfiria	Herencia	Clasificación	Ataque Agudo	Manifestaciones
ALA Deshidratasa	Def. de ALA Deshidratasa	AR	Hepática	Si	Neuroviceral
PBG Deaminasa	Intermitente Aguda	AD	Hepática	Si	Neuroviceral
Uroporfirinogeno III Sintasa	Eritropoyetica Congenita	AR	Eritropoyética	No	Cutáneas
Uroporfirinogeno Descaboxilasa	Cutanea Tarda	Variable	Hepática	No	Cutáneas
Coproporfirinogeno Oxidasa	Coporporfiria Hereditaria	AD	Hepática	Si	Neuroviceral yCutáneas
Protoporfirinogeno Oxidasa	Variegata	AD	Hepática	Si	Cutáneas y Neurovicerales
Ferroquelatasa	Protoporfiria Eritropoyetica	AD	Eritropoyética	No	Cutáneas

Generalmente, los síntomas de un ataque agudo pueden asociarse a la disfunción del sistema nervioso autónomo, periférico y central. Muchas personas que sufren un ataque agudo presentan severo dolor abdominal y en la zona de la espalda, producto de una neuropatía autónoma con la cual se relacionan todos los síntomas iniciales. Estos se caracterizan por ser inespecíficos como náuseas, vómitos, diarrea, constipación, taquicardia, sudoración abundante, hipertensión, así como fiebre, debilidad muscular y en estados más avanzados puede presentarse parálisis respiratoria y variedad de signos psiquiátricos y neurológicos. La parálisis respiratoria puede progresar hasta el coma y la muerte, llegando la tasa de mortalidad hasta el 10%, si el paciente no se diagnostica a tiempo.

Se postularon distintos mecanismos que podrian desencadenar al desarrollo de la sintomatología del ataque porfírico, tales como:

Exceso de porfobilinógeno y  $\delta$  ALA que causarían toxicidad en neuronas.

El aumento de la concentración de  $\delta$  ALA en ciertas regiones del cerebro puede inhibir la liberación de ácido gamma-amino butírico (GABA).

Durante el cuadro porfírico, la deficiencia de hemo puede provocar cambios degenerativos en el sistema nervioso central.

La deficiencia en triptófano pirrolasa puede causar un descenso en los niveles de melatonina plasmáticos que resultaria en una pérdida de protección contra la peroxidación lipídica.

### Ataque agudo

Algunas porfiria pueden provocar en sus pacientes ataques agudos de porfiria. La predisposición a sufrir estos ataques está fuertemente vinculada a factores ambientales o adquiridos, exposición a

drogas porfirinogénicas, esteroides y químicos sintéticos, naturales o incluso endógenos. En la literatura se pueden encontrar sustancias, factores nutricionales o fármacos para los pacientes, que se clasifican en “inseguros”, “probablemente inseguros”, “probablemente seguros” y “seguros”, siendo esta última la lista más pequeña. Dentro de los inseguros, solo para citar algún ejemplo, se puede encontrar el diclofenac, rifampicina o incluso la progesterona. En la figura 15.16 se describen los mecanismos por los cuales distintos tipos de drogas pueden producir una disminución de los niveles de hemo del pool regulatorio; de esta forma, al disminuir el hemo libre, la ALAS-1 se expresa y la ruta de síntesis se lleva a cabo. Cuando existe un bloqueo en la síntesis, ciertos intermediarios comienzan a acumularse y a almacenarse, lo que termina con un ataque agudo.

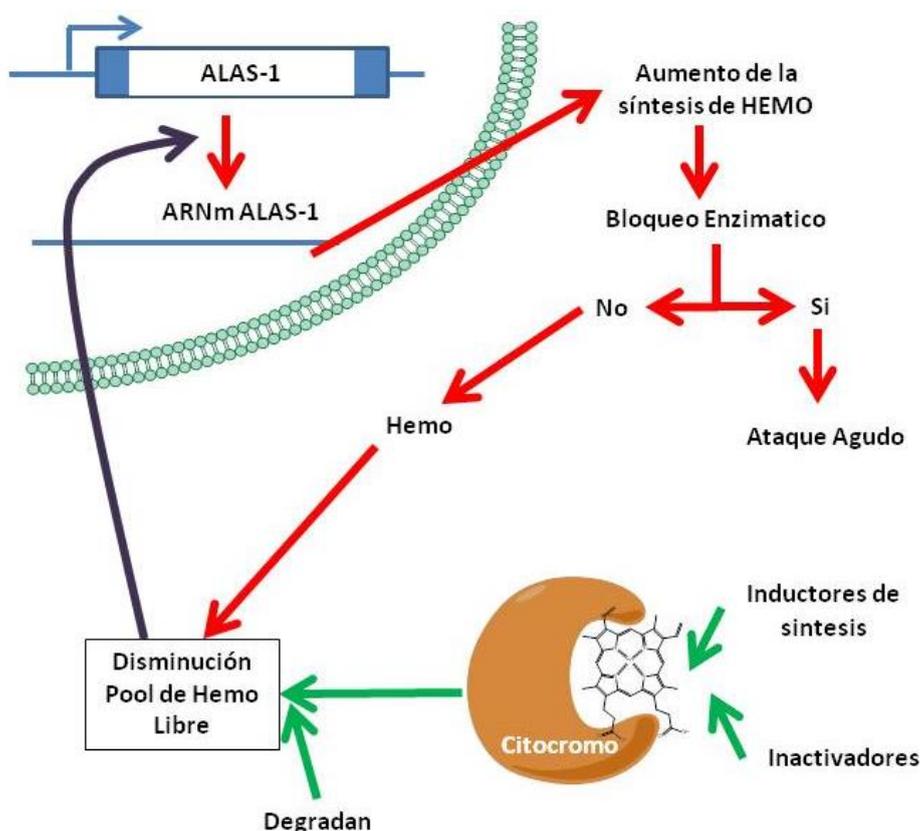


Figura 15.16. Disminución de la concentración de Hemo en el Pool Regulatorio y por lo tanto aumento de la síntesis de la enzima ALAS-1 con consecuente ataque agudo según del bloqueo enzimático. (Imagen adaptada de D'Andrea 2014)

## Porfirias Agudas

- ✓ Porfiria Intermitente Aguda (PIA): es la más frecuente dentro de las porfirias agudas.
- ✓ Porfiria por déficit de ALA deshidratasa: es rara, autosómica recesiva. Comparte síntomas con la PIA.
- ✓ Coproporfiria hereditaria (déficit de coproporfirinógeno oxidasa)
- Porfiria Variegata (déficit de protoporfirinógeno oxidasa)

Todos estos tipos de porfiria comparten las manifestaciones clínicas que son principalmente neurológicas. Se produce un cuadro grave, agudo. Por ser la más frecuente se sospecha en principio de PIA, luego se piensa en coproporfiria hereditaria o porfiria variegata y por último en porfiria por déficit de ALA deshidratasa. Se diferencian dosando la actividad de las diferentes enzimas, que tendrán una mutación, en un centro de referencia. En nuestro país se encuentra el Centro de Investigación en Porfirias y Porfirinas, CIPYP, en la Facultad de Cs. Exactas y Naturales de la UBA (<https://cipyp-centro-de-investigaciones-sobre-porfirinas-y.negocio.site>). Se buscan precursores en orina, heces y glóbulos rojos (como ALA y PBG) o las porfirinas que se generan a partir de porfobilinógenos.

Se describirá la Porfiria Intermitente Aguda (PIA) por ser la más común entre las porfirias agudas. En nuestro país tiene una frecuencia de 1:100.000, seguida por la porfiria variegata (1:500.000).

## Porfiria Intermitente Aguda

En la PIA la enzima afectada es la porfobilinógeno deaminasa (PBGD), con una reducción del 50% de su actividad enzimática en todos los tejidos; en este caso se acumularán ALA y PBG que aparecerán en orina. Esta enzima tiene una actividad similar a la ALAS 1, al estar reducida pasa a ser el punto de control de la reacción. La PIA se expresa con una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta y con cierta prevalencia en mujeres en la pubertad. Este hecho se relaciona con las alteraciones hormonales de esa etapa y el que pueden seguir dietas muy estrictas de bajas calorías. Una disminución del 20% del contenido calórico puede desatar un ataque de porfiria. El 90% de los pacientes permanecen latentes y un 10% son sintomáticos.

Afecta al sistema nervioso central, periférico, visceral y autónomo, por lo tanto, dará lugar a manifestaciones clínicas muy variadas e intermitentes que pueden comprometer la vida. Esta patología, permanece latente, sin síntomas. Se la ha denominado también como farmacogénica, porque al exponerse a ciertos factores como drogas, hormonas o cambios nutricionales que tienen la capacidad de influenciar la tasa de biosíntesis de hemo hepática, precipitando la manifestación clínica de la alteración genética subyacente.

El ataque agudo se da de manera intermitente dentro de horas o días. Entre los síntomas clínicos se encuentran, dolor abdominal, taquicardia, síntomas gastrointestinales con náuseas, vómitos, constipación, distensión abdominal. También se presenta con dolores musculares, debilidad, pérdida de sensibilidad; al afectar el SNC se producen síntomas psiquiátricos como depresión, alucinaciones, desorientación, ansiedad, paranoia, puede haber convulsiones (por los vómitos y la disminución de sodio y agua). Debido a la variedad e inespecificidad de síntomas se la ha denominado “Pequeño imitador”, ya que se puede confundir con muchas otras patologías. Los pacientes pueden estar meses visitando distintos médicos sin ser diagnosticados correctamente y no cesar los síntomas. Se requiere un alto grado de sospecha clínica para llegar al diagnóstico de porfiria, ya que no es de las condiciones más frecuentes.

El gen de la PBG deaminasa se expresa en todos los tejidos, pero hay 2 transcritos diferentes, uno para células eritroides y otro para el resto del organismo (Fig. 15.17).

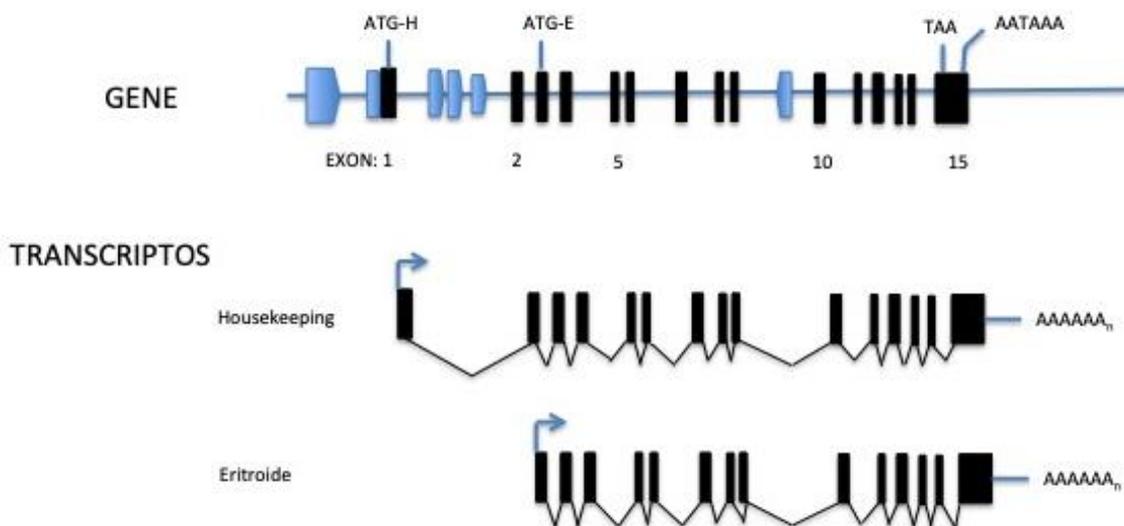


Figura 15.17. Transcritos del gen PBG deaminasa, constitutivo y eritroide. Adaptado de Scriver 2001

### Patogénesis de los síntomas neurológicos

Se cree que la mayoría de los signos y síntomas de las porfirias agudas se deben a una disfunción neurológica, aunque los mecanismos que conducen al daño neural no se conocen completamente. Se han podido elaborar varias teorías o hipótesis para explicarlo.

La hipótesis más aceptada es que ALA y PBG que se originan en tejidos no-neurales llegan al sistema nervioso y son neurotóxicas, causando las manifestaciones clínicas previamente descritas. Se ha demostrado que durante el ataque agudo hay aumento en la producción de estos precursores de porfirinas. ALA sintasa 1 no es inducible en cerebro, a diferencia de la ALAS hepática que es inducible por drogas y hormonas que exacerban los ataques agudos. ALA tiene una estructura similar al neurotransmisor ácido gammaaminobutírico (GABA), con lo que es posible que interactúe con sus receptores, aunque se desconoce como este mecanismo podría inducir daños en el sistema nervioso. Los nervios periféricos, que no están protegidos por la barrera cerebro-sanguínea, están expuestos a los altos niveles de ALA plasmáticos, de tal manera que este precursor puede entrar a las células y ser convertido en porfirinas, las cuales podrían ejercer así un potencial efecto tóxico.

Otra hipótesis postula que en el hígado la deficiencia de hemo funcional podría predisponer a una insaturación de la triptófano pirrolasa, lo que llevaría a una alteración en la liberación de triptófano a las neuronas. Esta enzima citosólica regula el metabolismo de triptófano que es precursor de moléculas con actividad neurológica. Un aumento en la producción de serotonina a nivel del sistema nervioso podría contribuir a la disfunción autonómica en las porfirias agudas. La deficiencia de hemo en el sistema nervioso podría dañar la función de otras hemoproteínas, como óxido nítrico sintasa y alterar la formación de GMPc.

**Diagnóstico**

Ante la sospecha clínica de que la patología sea alguna porfiria, se realiza la búsqueda de precursores en orina, heces, glóbulos rojos y plasma de los pacientes. En el caso de la PIA, ALA y PBG están aumentados en orina. La confirmación se realiza mediante la determinación de la actividad enzimática de PBG deaminasa en glóbulos rojos.

**Tratamiento**

Si bien la mayoría de los pacientes son asintomáticos, se deberían evitar los factores precipitantes como drogas inductoras de citocromos, dietas estrictas, infecciones, cirugías, consumo de alcohol, anticonceptivos u otros tratamientos hormonales. En caso de que suceda alguna de estas situaciones o se desencadene un ataque agudo de porfirias, se debe tratar la condición que generó el ataque. Si el ataque es leve, con infusiones de glucosa mejora el cuadro clínico, debido a la inhibición sobre la síntesis de citocromo P450, disminuye la exacerbación de hemooxigenasa y se evita una disminución en el pool de hemo citosólico. Si el ataque es más importante, se recurre a la administración intravenosa de hemina o hemoderivados. Se prefiere la hemina dado que presenta menos efectos adversos. De esta forma, ALA y PBG disminuyen rápidamente.

**Porfirias Cutáneas o Eritropoyéticas**

Las porfirias cutáneas o eritropoyéticas se caracterizan por presentar sensibilidad a la luz solar (longitud de onda = 400 nm). Las manifestaciones clínicas se caracterizan por alteraciones cutáneas que van desde urticaria, alteraciones que van desde transformantes hasta mutilantes. Dentro de estas porfirias están la porfiria eritropoyética congénita (PEC), la porfiria cutánea tarda (PCT), que es la más frecuente y la porfiria hematoeritropoyética (PHE).

**Porfiria eritropoyética congénita (PEC)**

La PEC es una enfermedad muy rara y la más grave de todas las porfirias eritropoyéticas. Este tipo de porfiria se manifiesta con herencia autosómica recesiva y se produce por deficiencia de la uroporfirinógeno III sintasa, acumulándose isómeros de porfirinas no fisiológicos, anormales como uroporfirina I y coproporfirina I.

Se producen lesiones en piel, susceptibles a infecciones. Esas lesiones son tan graves que llegan a ser mutilantes, pudiendo perder partes de los dedos, del cartílago nasal, orejas y del pelo con la presencia de hirsutismo. De afectarse las córneas, pueden llegar a ceguera. Debido a la presencia de porfirinas en el esmalte dental, presentan eritrodoncia, es decir, coloración rojiza en los dientes, un signo característico.

### Manifestaciones clínicas

La edad de comienzo y la severidad de los síntomas son muy variables, pueden ir desde hidrops fetalis debido a anemia hemolítica muy severa *in utero* hasta formas más leves de comienzo tardío en las que solo se presentan lesiones cutáneas en la adultez. Se puede expresar desde la niñez, detectándose en los pañales manchas de coloración rojiza debidas a la presencia de porfirinas. En la mayoría de los casos la fotosensibilidad se desarrolla después del nacimiento, observando en los pacientes que al exponerse a la luz solar, estos niños lloran. Se manifiesta con friabilidad aumentada y piel ampollada en manos, cara y zonas expuestas al sol. Las vesículas y ampollas contienen un fluido seroso, son propensas a rupturas e infecciones que conducen a la formación de cicatrices y deformaciones como también a la pérdida de falanges o, como se mencionó anteriormente, pérdida de rasgos faciales como nariz, orejas o parte de los párpados. La piel puede ser delgada con zonas de hipo e hiperpigmentación, también es prominente la hipertrichosis de cara y extremidades. Además presentan anemia hemolítica (puede ser leve a severa) que es característica, acompañada de anisocitosis, poiquilocitosis, reticulocitosis, eritroblastos y glóbulos rojos cargados con uroporfirinógeno I que son secuestrados por el bazo, lo que conduce a esplenomegalia. Puede haber también, disminución en plaquetas y leucocitos, aumento de bilirrubina no conjugada mientras que el recambio de hierro plasmático se encuentran aumentados. En este caso, si la médula ósea no es capaz de compensar esa anemia, los pacientes deben ser transfundidos y considerar como tratamiento el trasplante de médula ósea. La esperanza de vida de estos pacientes puede estar marcadamente disminuida en los más severamente afectados debido a complicaciones hematológicas y el riesgo aumentado de infecciones.

### Diagnostico

En el laboratorio se observa aumento de UPBG I en todos los tejidos y fluidos, ya que hay uroporfirinógenos y coproporfirinógenos, intermediarios de descarboxilación (se hallan hexa, hepta y pentacarboxilporfirinas), con predominancia del isómero I, no fisiológico. Por lo tanto, se procede a la detección de uroporfirinas en plasma, orina y glóbulos rojos. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la determinación de actividad enzimática de la UPBG III sintasa. El defecto enzimático es una actividad de UPBG III sintasa marcadamente deficiente pero no totalmente ausente. La mayoría de los pacientes con PEC tiene menos del 10% de la actividad normal de la enzima mientras que portadores heterocigotas tienen aproximadamente 50% de actividad. Las alteraciones genéticas que dan origen a esta deficiencia son mutaciones missense o nonsense, grandes y pequeñas deleciones como también inserciones, defectos de splicing y mutaciones de puntos de ramificaciones en intrones.

### Tratamiento

El tratamiento se centra en la sintomatología. Estos pacientes deben tener la mayor parte del cuerpo cubierta con ropa, usar pantallas solares que eviten la longitud de onda en la banda de Soret en las partes libres. Deben minimizar su exposición a la luz solar. Los síntomas debido a

fotosensibilidad pueden generar un espectro muy amplio en los que algunas tal vez solo tengan urticaria solar. Estas manifestaciones se producen debido a que el O<sub>2</sub> del plasma sumado a la luz solar generan radicales libres. La deslocalización de electrones al ser excitados por la luz, atacan las membranas (los dobles enlaces de las moléculas) afectando así la permeabilidad de las mismas, principalmente en lisosomas, que causan la liberación de proteasas y degradan los tejidos, lo que puede terminar en necrosis.

## Porfiria cutánea tarda (PCT)

La PCT es la más frecuente de las porfirias y engloba un conjunto heterogéneo de procesos que conllevan un déficit de la uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD) hepática. Se manifiesta a mediana edad, en la mayoría de los casos después de los 40 años. Como consecuencia de ese déficit, se produce una acumulación de uroporfirinas y porfirinas parcialmente descarboxiladas en hígado, plasma y orina, que se oxidan irreversiblemente. Se depositan en la piel y ante la exposición solar provocan el cuadro clínico de la enfermedad.

Se la ha clasificado en 3 subtipos:

- ✓ **Tipo I o esporádico:** corresponde al 75-80% de los casos de PCT. Se caracteriza por una deficiencia adquirida de actividad de UROD de aproximadamente el 50% que se limita al tejido hepático, con actividad conservada en el resto de los tejidos. Se postula que se debe a un origen adquirido a través de la interacción de diversos factores ambientales, con una predisposición genética que parece favorecer un mecanismo de daño por alteración del metabolismo oxidativo del hierro en el hígado. Se asocia a distintos factores desencadenantes como sobrecarga de hierro, ingesta de alcohol, estrógenos e infección por hepatitis C, entre otros.
- ✓ **Tipo II o familiar:** corresponde al 20-25% de los casos de PCT. Se caracteriza por una herencia autosómica dominante pero con baja penetrancia. La actividad de UROD también es del 50% pero afecta a todos los órganos. Existen diferentes mutaciones que incluyen deleciones e inserciones, las que en su mayoría no producen alteraciones del sitio activo sino que producen enzimas de baja estabilidad o que causan un splicing del mRNA alterado.
- ✓ **Tipo III:** similar al tipo I, con disminución de actividad de UROD en hígado pero con asociación familiar.

Se ha descrito PCT tóxica que se origina por exposición a tóxicos como los hidrocarburos polihalogenados y herbicidas triacinos que causan enfermedad dependiente de la dosis.

Otro tipo de porfiria debido a déficit de UROD es la **porfiria hepatoeritropoyética**, que es rara y se manifiesta en los primeros años de vida. Es causada por mutaciones en la enzima en homocigosis o heterocigosis doble (al menos una de las mutaciones no debe causar pérdida total de la función para ser compatible con la vida). La actividad enzimática está reducida a un 5-10% del valor normal.

La prevalencia de PCT es muy variable y se ha reportado entre 1:5000 y 1:25000.

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas son principalmente cutáneos, con alteraciones hepáticas. El tipo esporádico o tipo I se manifiesta en la adultez mientras que la PCT familiar o tipo II es más precoz. El principal síntoma es la fotosensibilidad con manifestaciones cutáneas en áreas expuestas, sobre todo en cara, brazos y dorso de las manos. Las lesiones no son específicas, ya que son indistinguibles de las que se producen en otros tipos de porfirias cutáneas. Las lesiones vesiculosas y ampollas son de pequeño tamaño debido a una fragilidad cutánea muy característica. Esas lesiones se producen después de exposición a luz solar o de pequeños traumatismos y tardan semanas en curar, dejando cicatrices atróficas hipo o hiperpigmentadas. La hipertrichosis es habitual, sobre todo en la zona malar y periorbitaria, en ocasiones también en orejas y brazos. Puede haber hiperpigmentación cutánea en zonas de exposición solar. La anatomía patológica de las lesiones muestran como alteración más específica el depósito de un material perivascular hialino y amorfo, PAS-positivo, en la dermis y unión dermo-epidérmica. No hay infiltración inflamatoria, sí depósito de IgG y complemento en la unión dermi-epidérmica. En biopsias hepáticas de pacientes con PCT se ha encontrado siderosis, esteatosis y cristales intracelulares de porfirinas. El hallazgo de autofluorescencia roja en el estudio con luz UV es característico de PCT y se debe al aumento de porfirinas en el tejido hepático. Pueden observarse agujas birrefringentes como inclusiones citoplasmáticas que son específicas de PCT y se deben al acumulo de uroporfirinas. Las pruebas de función hepáticas están alteradas, sobre todo las transaminasas y la gammaglutamil traspeptidasa. En 50% de los pacientes se presentan alteraciones tipo necrosis lobular o tractos de fibrosis. La enfermedad hepática es más severa en los casos donde hay infección por hepatitis C, ingesta excesiva de alcohol o sobrecarga férrica como factores predisponentes.

### Diagnóstico

Las lesiones cutáneas no son específicas, por lo que se debe recurrir a determinaciones bioquímicas y de actividad enzimática para arribar a un diagnóstico de certeza. Las porfirinas están elevadas en hígado, orina, heces y plasma. El patrón es complejo ya que se producen porfirinógenos con distinto número de grupos carboxilo (octa, hepta, hexa, penta-carboxiporfirinógenos) de los isómeros I y III. Posteriormente, estos compuestos se oxidan a las porfirinas correspondientes. Valores por encima de 10 µg/dl de porfirinas totales en plasma ya se considera diagnóstico. El diagnóstico definitivo se hace por determinación mediante separación cromatográfica en capa fina o HPLC de los compuestos en orina y heces, donde una relación uro:copro >3 es indicador de PCT. Se puede realizar también la determinación de isocoproporfirinas en heces, que es una vía menor y deriva de porfobilinógenos parcialmente carboxilados, oxidados por una oxidasa. Para diferenciar entre tipo I y III de la tipo II se realiza la determinación de actividad enzimática en glóbulos rojos. Puede requerirse la diferenciación entre PHE y PEC, ya que en ambas hay aumento de porfirinas en glóbulos rojos, pero en PHE aumentan también las isocoproporfirinas y Zn-protoporfirinas en eritrocitos.

Pueden realizarse pruebas complementarias como hemograma completo, hierro, ferritina, serología para HIV, hepatitis C, ecografía hepática.

## Tratamiento

En principio, evitar factores precipitantes, principalmente la exposición a la luz solar. Es posible realizar flebotomías, en las cuales se extrae medio litro de sangre cada 1-2 semanas, después de hacerlo 5-6 veces, se normalizan los valores de porfirinas plasmáticas, mejoran las lesiones cutáneas y se deben controlar los valores de enzimas hepáticas.

Se ha implementado el tratamiento con cloroquina que forma complejos con porfirinas, para movilizarlas del hígado; administración de vitamina C y E como antioxidantes y en casos severos, trasplante hepático.

## Referencias

- D'Andrea, MF; Mazzetti, MB. La herencia y la toxicidad interaccionan en las Porfirias. *Ciencia e Investigacion*, 2014; 76: 39-57.
- Gásquez Sisteré, I; Mavila, K.L; Chordá Ribelles, J; Touzón López, C. La porfiria aguda intermitente, un problema diagnóstico. *Gastroenterol. Hepatol*, 2010; 33(6): 436-439.
- Herrero, C; Badenas, C; Aguilera, P; To-Figueras, J. Porfiria intermitente aguda: seguimiento a largo término de 35 pacientes. *Med. Clin*, 2015; 145(8): 332-337.
- Sanjurjo, P.; Baldellou, A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Capítulo 52. Ed. Ergon. Madrid, 2014.
- Scriver, C. R; Beaudet, A. L; Sly, W. S; Valle, D.; Childs, B.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B. *The Metabolic and Molecular base of inherited disease*. Vol. III, Chapter 124. McGraw-Hill Medical Publishing Division; 8th edition (2001).