



¿ESTÁN INFRADIAGNOSTICADAS LAS PORFIRIAS AGUDAS?

H. DE CRUCES

ARACELI CÁNOVAS
S. DE M. INTERNA. H. DE CRUCES
BARAKALDO (BIZKAIA)

1ª REUNIÓN DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
BARCELONA 8/7/2011

PORFIRIAS

Enfermedades que resultan de deficiencias
parciales
en enzimas de la vía sintética del **HEMO**



CLINIQUE DERMATOLOGIQUE
F60 030 01 17
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES
© Clinique Dermatologique - CHU NANTES




<http://derm.nantes.fr>



Porfiria Eitropoyética Congénita

Protoporfiria Eritropoyética

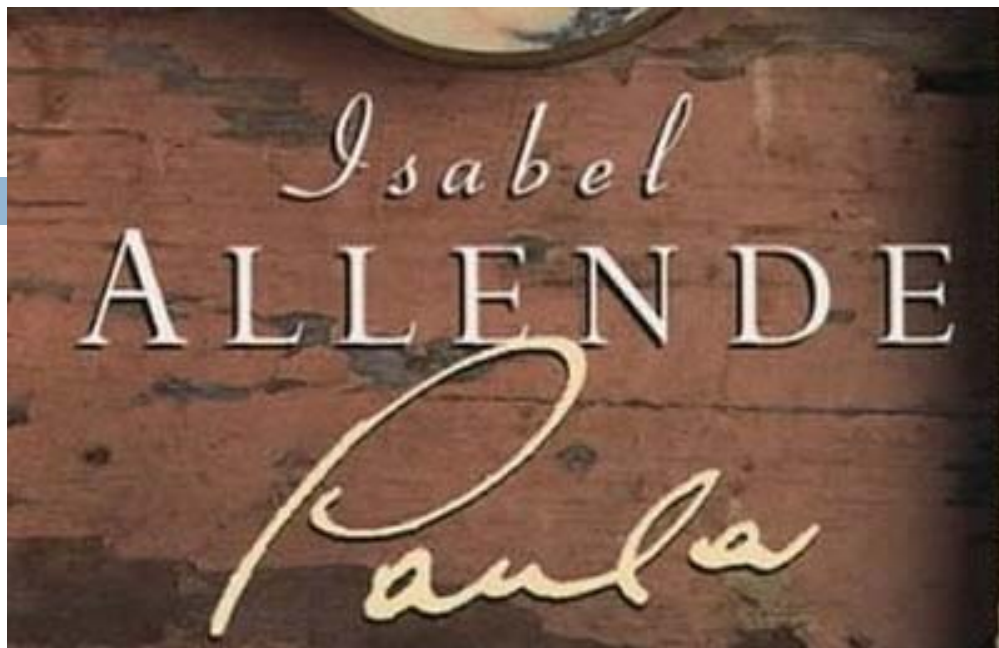
PAI dolor abdominal



PCT



PAI: insuficiencia respiratoria

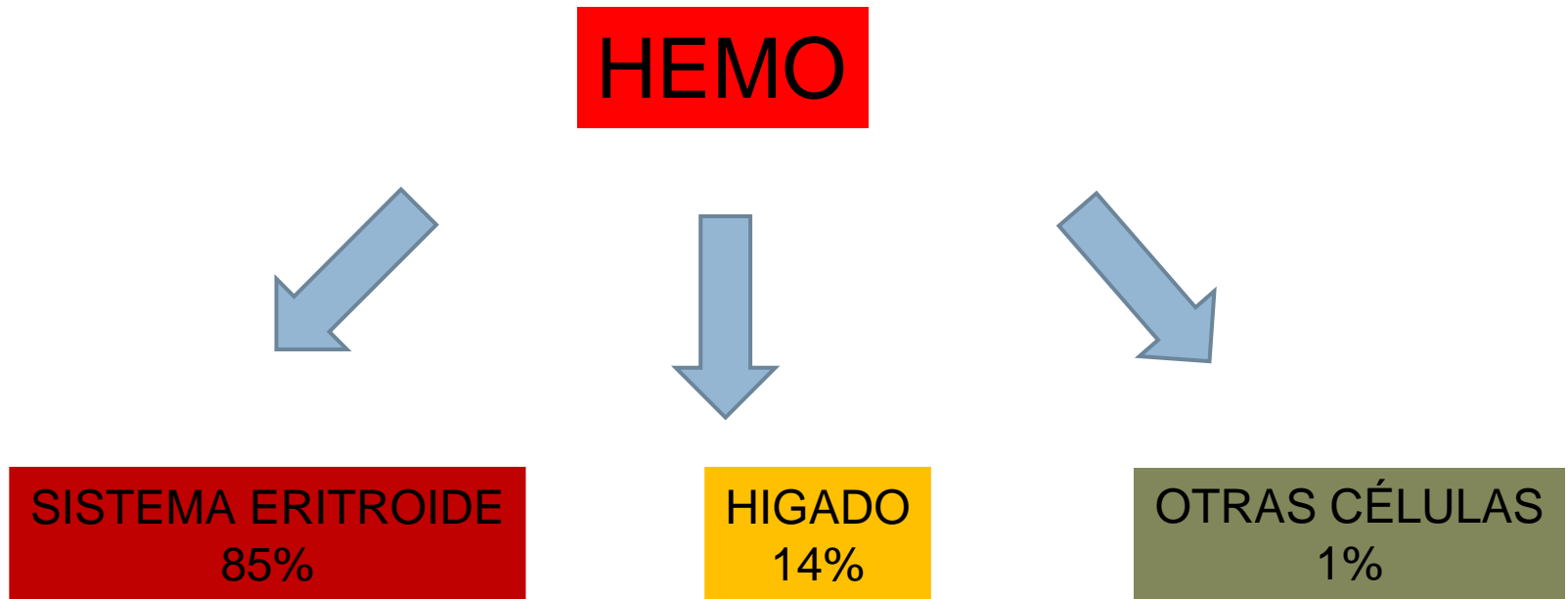


Jorge III de Inglaterra



Fotograma de "La locura del Rey Jorge"

BIOSÍNTESIS DEL HEMO

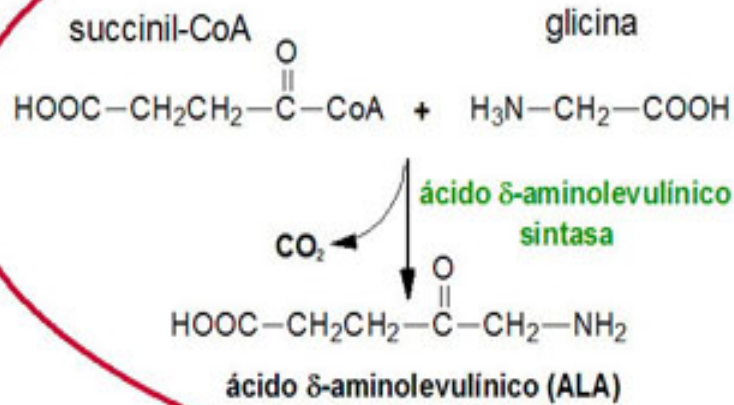


HEMOPROTEÍNAS

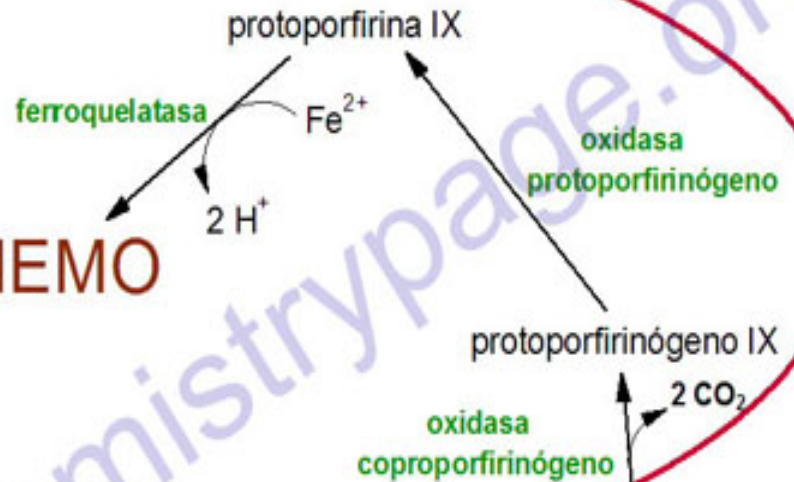
- Hemoglobina
- Catalasa
- Ciclo-oxigenasa
- Óxido-nitrico sintetasa
- Citocromos mitocondriales
- Mioglobina
- Peroxidasa
- Triptofano dioxigenasa
- Citocromo microsomal P450s
- Guanilato ciclasa



mitocondrias



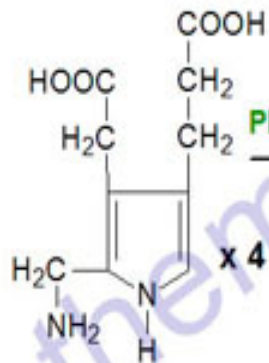
HEMO



2x ALA

ALA deshidratasa (sintasa porfobilinógeno)

citosol



PBG desaminasa

hidroximetilbilano

uroporfirinógeno III sintasa

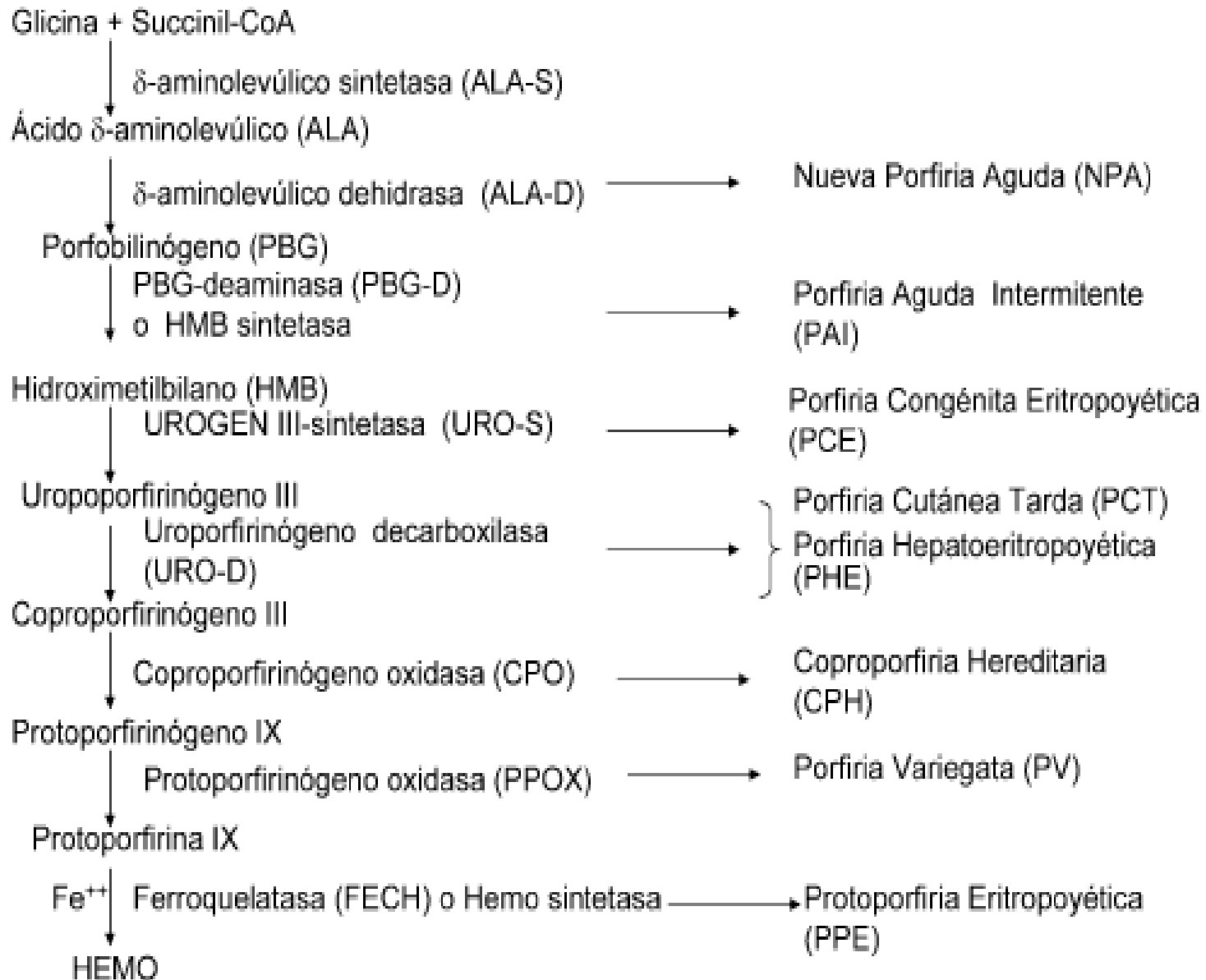
uroporfirinógeno III

descarboxilasa uroporfirinógeno

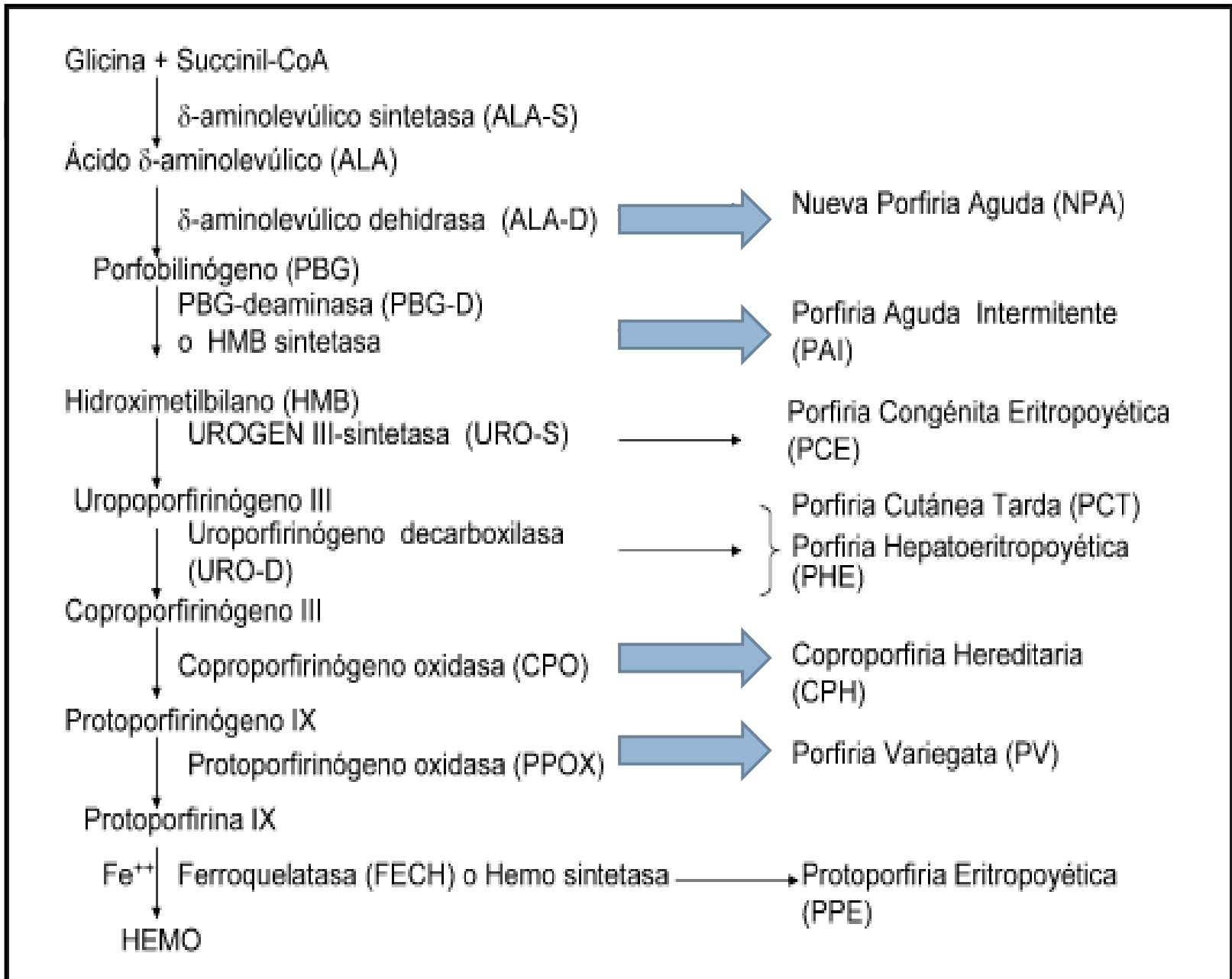
coproporfirinógeno III

4CO_2

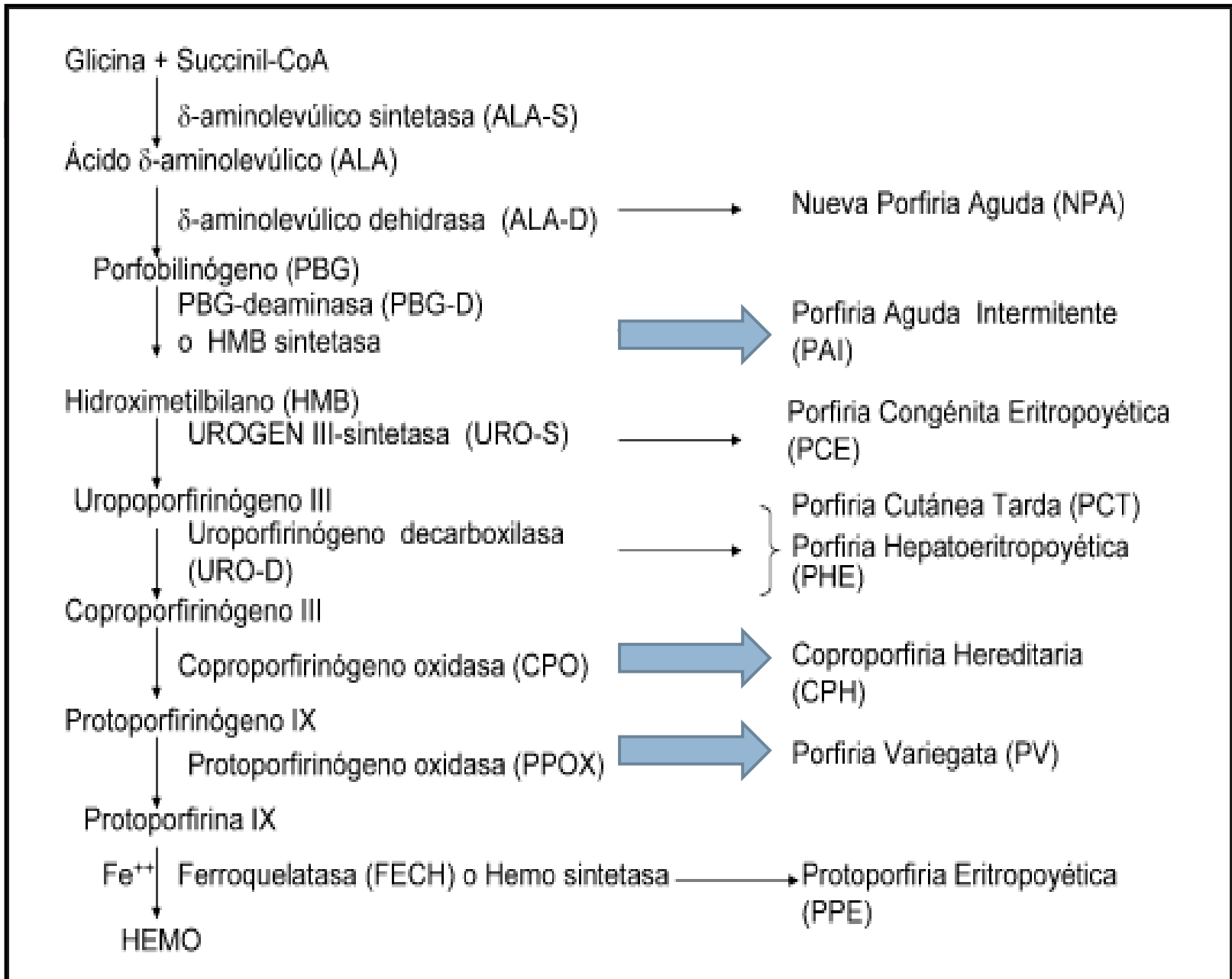
BIOSÍNTESIS DEL HEMO



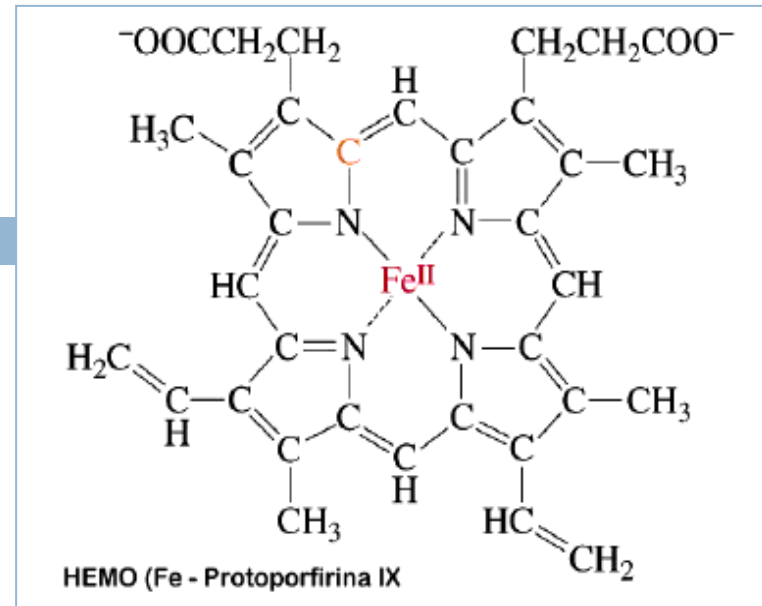
BIOSÍNTESIS DEL HEMO



BIOSÍNTESIS DEL HEMO



Control de la síntesis del HEMO



HEMO ERITROCITARIO: Incremento de síntesis : ERITROPOYETINA en la diferenciación eritroide
 Destrucción: en el bazo y los macrófagos (hemo-oxigenasa-1)

HEMO HEPÁTICO: Se consume con la formación de enzimas del citocromo
 Su déficit estimula a la ALA sintasa 1 que pone en marcha la vía sintética

CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

I Hepáticas



- | | |
|----------------------------|-------|
| Aguda intermitente | (PAI) |
| Nueva porfiria aguda | (NPA) |
| Variegata o mixta | (PV) |
| Coproporfirina hereditaria | (CPH) |
| Cutánea tardía | (PCT) |
| a hereditaria | |
| b adquirida | |

Agudas

No
cutáneas

II Eritropoyéticas

- | | |
|-------------------------------|-------|
| Congénita eritropoyética | (PCE) |
| Protoporfirina eritropoyética | (PPE) |

No agudas

cutáneas

III Hepatoeritropoyética

(PHE)

PORFIRIAS AGUDAS

- PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE (PAI), COPROPORFIRIA HEREDITARIA (CH), PORFIRIA VARIEGATA (PV) Y PORFIRIA DE ALA DESHIDRATASA (PAD) (sólo 4 casos descritos)
- Característica común: el ATAQUE AGUDO NEUROVISCERAL (mortalidad del 10%)
- P.VARIEGATA Y COPROPORFIRIA HEREDITARIA: PUEDEN PRESENTAR ADEMÁS, LESIONES CUTÁNEAS POR FOTOSENSIBILIDAD (mixtas)



ALFA ALA AGUDA INTERMITENTE

- Déficit de PBGD. Herencia A.D. > de 300 mutaciones. Incrementos de PBG y ALA en orina en el ataque agudo. Predominio en mujeres. 1:75000 habitantes en Europa.
- Ataque agudo: disfunción del SN (autonómico, periférico y central)
- Mecanismo: deplección del hemo por los factores desencadenantes y estímulo de producción de la ALA sintasa1 por la que se acumulan los precursores
- Factores desencadenantes: fármacos, etanol tabaco, hormonas (progesterona y andrógenos), desnutrición, estres
- Patogenia: toxicidad neurológica de ALA y PGB, disminución de hemoproteínas, disminución de óxido nítrico-sintasa

PORFIRIA VARIEGATA

- Más frecuente en Sudáfrica (1:300). A. D.
- Déficit del enzima protoporfirinógeno oxidasa.
- Clínica: ataque agudo como la PAI y lesiones cutáneas en zonas expuestas a la luz y a traumatismos (fotosensibilidad). No mejoran con sangrías ni con antipalúdicos.
- Aumento de PBG y ALA en orina en los ataques agudos. También de protoporfirina y coproporfirina en heces. Emisión de fluorescencia del plasma con pico a 626-628 nm

COPROPORFIRIA HEREDITARIA

- Por déficit en la enzima coproporfinógeno oxidasa
- Herencia autosómica dominante
- Se han descrito algunos casos de CH homocigotos (harderoporpiria) : lesiones cutáneas en la primera infancia, ictericia neonatal, anemia hemolítica crónica severa, hepatosplenomegalia, sin síntomas neuroviscerales. Los pacientes con harderoporpiria muestran sobrecarga de hierro por diseritropoyésis.
- Clínica de ataques agudos como la PAI
- Diagnóstico: aumento de coproporfirina en heces. También de ALA y PGB

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS PORFIRIAS AGUDAS

Porfiria	Enzima	PGB	ALA	P.	P.	Coprop.
P. A. I.	PORFOBILINÓGENO DEAMINASA	Muy elevado	Elevado	Normales o poco elevadas	Normales o poco elevadas	Elevadas
P.A. ALAD	ALA DESHIDRATAS		Elevado			
Porfiria Variegata	PROTOPORFIRINÓGENO OXIDASA	Elevado	Elevado	Pico de fluorescencia en plasma*	Coprop III = Protoporfirina IX	Elevadas
Coproporf Hereditaria	COPROPORFIRINÓGENO OXIDASA	Elevado	Elevado	Pico de fluorescencia en plasma**	Coprop III > Isómero I	Elevadas

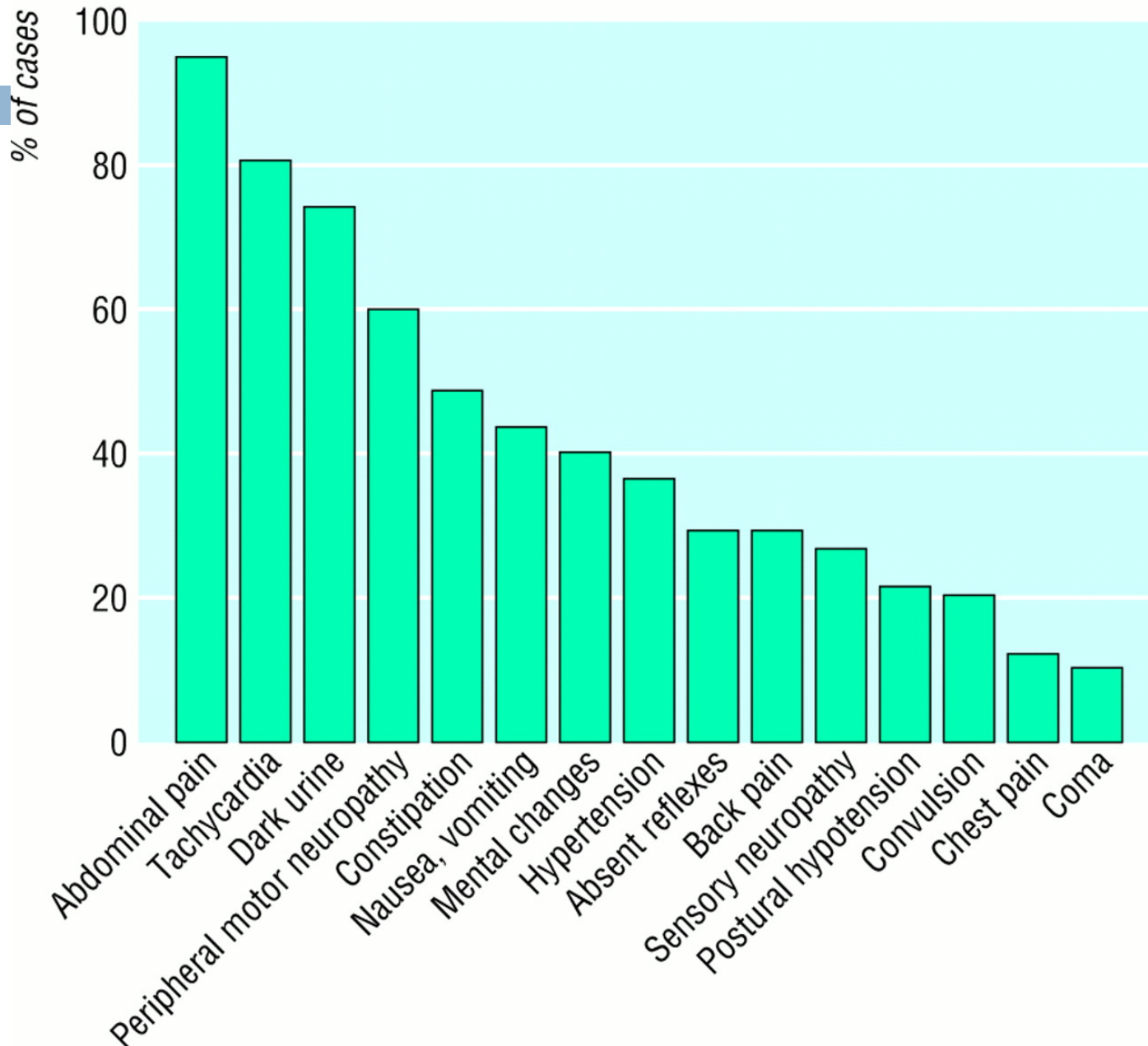
* PV: 626-628 nm

**PCH: 620 nm

CLINICA: ATAQUE AGUDO

- Prodromos: ansiedad, cansancio, insomnio
- Dolor abdominal severo, a veces de espalda o EEII náuseas, vómitos, estreñimiento, íleo. Desproporción entre los hallazgos y los síntomas; puede parecer un abdomen agudo
- Hipersudoración, taquicardia, HTA. Retención urinaria
- Neuropatía sensorial y motora: dolores musculares y paresia (ms proximales y respiratorios)
- Síntomas psiquiátricos: alucinaciones, desorientación, delirio, agitación
- Convulsiones (por hiponatremia, SIADH o encefalopatía vascular)
- Laboratorio: hiponatremia, deshidratación, SIADH

Frecuencia de hallazgos clínicos en un ataque de porfiria aguda



CLINICA: ATAQUE AGUDO

- Factores desencadenantes:
 - Fármacos: barbitúricos, fentoína, rifampicina, sulfamidas, metoclopramida... (inductores de citocromo hepático y de ALS1)
 - Alcohol, tabaco, marihuana: mismo mecanismo
 - Factores endocrinos: progesterona y testosterona inducen ALAS1 y CYP
 - Infección o inflamación: inducen la proteína de fase aguda hemo-oxigenasa.
 - Desnutrición, hipoglucemia y estres metabólico: estimula la síntesis de ALA-1

List of Drugs Considered Unsafe in Acute Porphyría

Alfadolone
 Alfaxalone
 Amdinocillin
 Aminoglutethimide
 Aminopyrine
 Amitriptyline
 Amobarbital
 Antipyrine
 Auranofin
 Barbiturates
 Bemegride
 Butylscopolamine
 Carbamazepine
 Carbromal
 Carisoprodol
 Chloramphenicol
 Chlordiazepoxide
 Chlormezanone
 Chlorpropamide
 Clemastine
 Clonazepam (high doses)
 Clorazepate
 Cotrimoxazole
 Danazol
 Dapsone
 Dichloralphenazone
 Diclofenac
 Dihydralazine
 Dihydroergotamine
 Dimenhydrinate
 Diphenhydramine **
 Dipyrone
 Dydrogesterone
 Econazole
 Enalapril
 Ergot preparations
 Erythromycin
 Estramustine
 Estrogens
 Ethamsylate
 Ethanol
 Ethchlorvynol
 Ethosuximide
 Ethotoin
 Etomidate
 Floxacillin
 Flufenamic acid
 Furosemide
 Glibenclamide
 Glipizide **
 Glutethimide
 Glyburide
 Gold preparations (gold sodium thiomalate, aurothiomalate, auranofin)
 Griseofulvin

Halothane
 Hydantoins
 Hydralazine
 Hydrochlorothiazide **
 Hydroxyzine
 Imipramine
 Ketoconazole systemic
 Levonorgestrel
 Lidocaine (systemic)
 Lisinopril
 Lynestrenol
 Mebutamate
 Mecillinam (amdinocillin)
 Medroxyprogesterone
 Mephenytoin
 Meprobamate
 Methsuximide
 Methyl dopa
 Methyprylon
 Methysergide
 Metoclopramide
 Nalidixic acid
 Nandrolone
 Nifedipine
 Nikethamide
 Nitrofurantoin
 Norethisterone
 Oral contraceptives
 Orphenadrine
 Oxcarbazepine
 Oxtriphylline
 Oxymetazoline
 Oxyphenbutazone
 Pentazocine
 Phenobarbital
 Phensuximide
 Phenylbutazone
 Phenytoin
 Piroxicam
 Pivampicillin
 Pivmecillinam (amdinocillin)
 Prilocaine
 Primidone
 Progesterone
 Pyrazinamide
 Pyrazolones (aminopyrine and antipyrine)
 Rifampin
 Spironolactone
 Succinimides (ethosuximide and methsuximide)
 Sulfacetamide
 Sulfadiazine
 Sulfadimidine (sulfamethazine)
 Sulfadoxine
 Sulfamethoxazole



□ SOPORTE

- ▣ Analgésicos: opiáceos (morfina)
- ▣ Náuseas/vómitos: clorpromazina
- ▣ Corrección del déficit hidro-electrolítico
- ▣ Tratamiento del íleo

□ ESPECÍFICO

- ▣ Hematina: 3mg/kg/día 3-4 días
- ▣ Aporte calórico > de 300-400g de glucosa iv/día con SSF
- ▣ Corrección de la hiponatremia

□ COMPLICACIONES

- ▣ PNP motora: Control del dolor, rehabilitación, intubación si ir
- ▣ Taquicardia e HTA :beta bloqueantes convulsiones: clonazepan



PURFIRIAS AGUDAS: ATAQUES RECURRENTES

- En un porcentaje pequeño de mujeres con PAI o PV se dan ataques recurrentes hasta más de 4 veces en un año (puede haber factores hormonales)
- En varios casos se ha realizado trasplante hepático con éxito
- Tratamientos experimentales:
 - Tratamiento enzimático de reemplazo(no ha resultado)
 - Terapia génica: con un vector (adenovirus) que libera el gen de la PBGD (ensayo actual en la C.U.N. Dr Prieto)



P.A. COMPLICACIONES TARDÍAS ASOCIADAS

- Insuficiencia renal: tras ataques repetidos con HTA por vasoespasmo durante el ataque agudo.
- Hepatocarcinoma: Poco frecuente pero justifica un control para el diagnóstico precoz
- Hipercolesterolemia
- Embarazo: No está contraindicado. Pueden recibir hematina

PORFIRIAS ¿QUE HACER ANTE LA SOSPECHA DE UN ATAQUE AGUDO?

- Ingreso hospitalario
- Dejar reposar la orina ½ h y comprobar si se oscurece.
- Determinar PBG en una muestra (análisis semicuantitativo) y recoger orina de 24h
- Si el PBG está aumentado, tratar como ataque agudo
- Posteriormente determinar porfirinas en orina, plasma y heces para dd de las 3 principales PA
- Determinar la mutación del gen enzimático en los familiares directos (los niveles del enzima deficitario pueden no ser concluyentes)

PROFILAXIS DEL ATAQUE AGUDO

- EVITAR LOS FACTORES DESENCADENANTES
 - ▣ Alcohol
 - ▣ Dietas para perder peso
 - ▣ Drogas porfirinogénicas

- ESTUDIO GENÉTICO FAMILIAR
 - ▣ Para detectar portadores asintomáticos

CONTROL DE LOS RIESGOS A LARGO PLAZO

- ▣ HTA
- ▣ Hepatocarcinoma
- ▣ Insuficiencia renal crónica



PORFIRIAS AGUDAS: CÓMO MEJORAR SU DIAGNÓSTICO

- Considerar la posibilidad de PA en síndromes neurológicos agudos y dolores abdominales recurrentes sin causa evidente
- Tener disponible un test de determinación urinaria de PBG en los Servicios de Urgencias hospitalarios
- Capacidad de determinar porfirinas en plasma, heces y orina
- Realizar estudio genético en familiares del caso índice



Sala de espera de H de Día



Consulta de M. Interna. H de Día



MUCHAS GRACIAS