

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE.

MARÍA SANTAMARÍA GONZÁLEZ

Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

MARÍA ARRUEBO MUÑO

Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

1. EXPOSICIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una mujer de 23 años que acude al servicio de urgencias tras sufrir un episodio de pérdida de conciencia súbita con crisis convulsiva tónico-clónica y periodo crítico posterior. Sus familiares refieren que hace un año ya le había ocurrido una situación parecida y que desde entonces presenta alteración del comportamiento, agravándose desde hace dos meses cuando comienza con dolor abdominal intenso, vómitos ocasionales, anorexia con pérdida de peso y parestesias en miembros inferiores. Tras valorar a la paciente y detectar un empeoramiento progresivo del cuadro clínico se decide su ingreso. En ese momento la paciente está confusa, obnubilada, presenta agitación psicomotriz y refiere dolor abdominal intenso.

2. DEFINICIÓN DE LAS PORFIRIAS

Las porfirias son un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas, hereditarias o adquiridas, originadas por alteraciones en la actividad de las distintas enzimas que participan en la ruta de biosíntesis del grupo Hemo.

Aunque existen dos procesos causados por una inhibición enzimática adquirida: el saturnismo o intoxicación por plomo, y la porfiria cutánea tarda causada por la exposición a determinadas sustancias químicas tóxicas, alcohol, hierro, estrógenos u otros fármacos, la mayoría de las porfirias son de tipo hereditario, y es en estas últimas en las que vamos a centrar el tema.

En cuanto a su incidencia, se encuentran clasificadas dentro de las enfermedades raras, variando su prevalencia de 0,5 a 10 por cada 100.000 habitantes según las distintas poblaciones.

Grupo HEMO:

La biosíntesis del grupo hemo comienza con la unión de la glicina y el ácido succínico para dar origen al ácido δ -aminolevulínico (ALA) a través de la acción de la 5-aminolevulinato sintasa (ALA Sintasa). Posteriormente, se desencadena una serie de reacciones químicas catalizadas por siete enzimas diferentes que dan lugar a intermediarios de tipo porfirina (derivados tetrapirrólicos cíclicos) hasta que finalmente se constituye el grupo hemo (Figura 1).

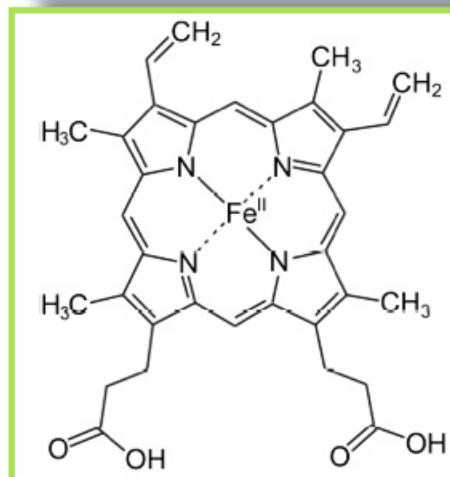


Figura 1: Estructura química del grupo HEMO.

Las distintas deficiencias enzimáticas se corresponden con siete tipos de porfirias (Figura 2) que se caracterizan por un patrón específico de acumulación y excreción de moléculas intermediarias que, además de ser las responsables de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, son de gran ayuda para el diagnóstico bioquímico en el laboratorio.

<i>Biosíntesis del grupo HEMO</i>	<i>Enzima implicada</i>	<i>Tipo porfiria</i>
Succinil CoA + Glicina		
↓	5-aminolevulinato sintasa	
Ácido δ -aminolevulínico		
↓	5-aminolevulinato deshidratasa	PAD
Porfobilinógeno		
↓	Porfobilinógeno desaminasa	PAI
Hidroximetilbilano		
↓	Uroporfirinógeno III sintasa	PEC
Uroporfirinógeno III		
↓	Uroporfirinógeno III descarboxilasa	PCT/PHE
Coproporfirinógeno III		
↓	Coproporfirinógeno oxidasa	CPH
Protoporfirinógeno IX		
↓	Protoporfirinógeno oxidasa	PV
Protoporfirina IX		

Figura 2: Biosíntesis del grupo hemo y tipos de porfiria en relación a la alteración enzimática
PAD: Deficiencia de Aminolevulinato Deshidratasa (ALAD) o Porfiria de Doss
PAI: Porfiria Aguda Intermitente
PEC: Porfiria Eritropoyética Congénita o Porfiria de Gunther
PCT/PHE: Porfiria Cutánea Tarda (esporádica o familiar)/ Porfiria Hepatoeritrocitaria
CPH: Coproporfiria Hereditaria
PV: Porfiria Variegata
PPE: Protoporfiria Eritropoyética

3. CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

Se puede establecer dos tipos de clasificaciones: (Figura 3).

- En función del órgano donde se localiza el defecto enzimático:

La mayor parte del grupo Hemo se sintetiza en la médula ósea (85 % del total) y es destinado a la formación de grandes cantidades de hemoglobina. Un menor porcentaje se sintetiza en el hígado (15 % del total) y es reservado a la síntesis de enzimas microsomales.

- Porfirias hepáticas
- Porfirias eritropoyéticas
- Porfirias hepatoeritropoyéticas

- En función de las manifestaciones clínicas:

- Porfirias agudas
- Porfirias cutáneas
- Porfirias mixtas

Las porfirias agudas se caracterizan por presentar crisis neurológicas agudas como consecuencia de una acumulación de precursores neurotóxicos (ácido amino-levulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG)), y se deben principalmente a deficiencias enzimáticas hepáticas. Estos episodios agudos aparecen normalmente asociados a sintomatología abdominal, circulatoria y psíquica.

Las porfirias cutáneas se definen por determinadas alteraciones en la piel (fragilidad cutánea) provocadas por la acumulación de porfirinas en la epidermis responsables de la fotosensibilidad celular. Estas moléculas tienen la capacidad de absorber radiación ultravioleta con la consiguiente formación de radicales libres que van a provocar reacciones oxidativas de las estructuras y membranas celulares. Además, se producirá una activación de la cadena del complemento y de los mastocitos y fibroblastos dérmicos que serán los responsables de las manifestaciones cutáneas típicas de la enfermedad (eritema, edema y prurito).

4. GENÉTICA DE LAS PORFIRIAS

Las porfirias humanas son en su mayoría enfermedades hereditarias causadas por mutaciones en los genes que codifican las distintas enzimas implicadas en la biosíntesis del grupo Hemo.

La penetrancia de estas mutaciones es muy baja. Se estima que más de un 80% de los portadores no presenta síntomas clínicos y en la mayoría de los casos se necesitan factores precipitantes externos (fármacos, estrés, alcohol, infecciones, ayuno, ejercicio físico intenso, cambios hormonales...) para que se desencadenen los síntomas y se exprese la

enfermedad, aunque en algunos casos también puede aparecer sin causa aparente. Los pacientes con una mutación en heterocigosis presentan un estado de porfiria latente sin manifestaciones clínicas, donde la transición al síndrome clínico podría comprometer la supervivencia del individuo.

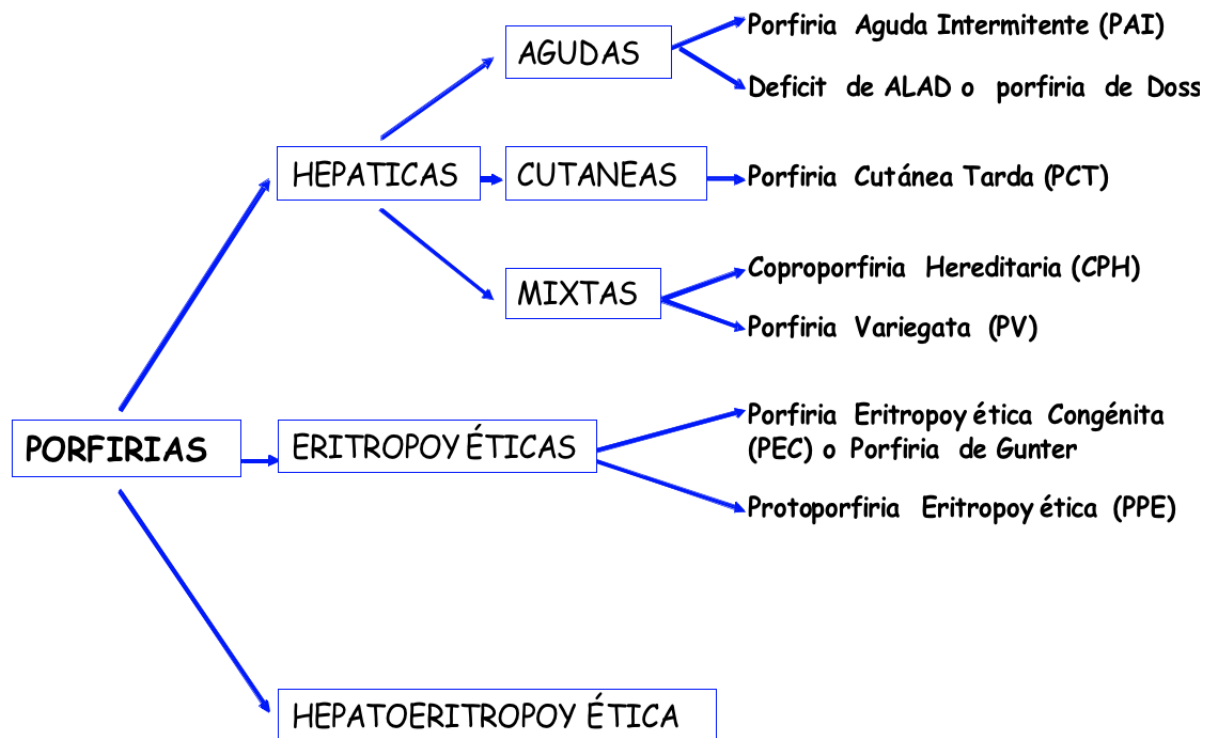


Figura 3: Clasificación de las Porfirias según la localización de su defecto enzimático y las manifestaciones clínicas asociadas.

La mayoría de las porfirias humanas siguen un modelo de herencia autosómico dominante, mientras que dos de ellas (PAD y PEC) se transmiten siguiendo un modelo autosómico recesivo. En el caso concreto de que la deficiencia enzimática se localice en la uroporfirinógeno descarboxilasa se pueden producir dos entidades distintas. La mayoría de los casos se corresponden con PCT, de herencia autosómica dominante, pero también se ha descrito una variante recesiva de la enfermedad denominada PHE. En esta última, mucho más grave y precoz que la primera, la actividad enzimática está reducida a solo un 10 %, frente a la actividad enzimática en la PCT que ronda el 50 % (Tabla 1).

En referencia a esto último, cabe destacar que la mayoría de las mutaciones de las porfirias de herencia autosómica dominante, producen una pérdida parcial de la función de la proteína ya que la actividad de la enzima afectada es aproximadamente del 50 % respecto de la actividad de la enzima intacta. En estos casos, la actividad enzimática codificada por el alelo normal compensa la deficiencia del alelo mutado, lo que explicaría la baja penetrancia de las porfirias de transmisión dominante. Sin embargo, los pacientes con el

gen mutado en homocigosis o heterocigosis compuesta, ya no poseen ningún alelo sano para compensar al mutado, por lo que la actividad enzimática es muy baja (< 10 %), presentando un fenotipo muy severo de la enfermedad de aparición muy precoz.

Porfiria	Gen	Nº Mutaciones	Cromosoma	Herencia	Tipo	Síntomas
Deficiencia de Aminolevulinato Deshidratasa (DALAD)	<i>ALAD</i>	10	9q34	AR	Hepática	Crisis agudas
Porfiria Aguda Intermitente (PAI)	<i>HMBS (PBGD)</i>	>300	11q23.3	AD	Hepática	Crisis agudas
Porfiria Eritropoyética Congénita o Porfiria de Gunther (PEC)	<i>UROS</i>	43	10q25.2-26.3	AR	Cutánea Eritropoyética	Fotosensibilidad Anemia hemolítica
Porfiria Cutánea Tarda (PCT) (esporádica o familiar)	<i>UROD</i>	>50	1p34	AD	Cutánea	Fotosensibilidad
Porfiria Hepatoeritrocitaria (PHE)	<i>UROD</i>	10		AR	Hepática	Hepatopatía
Coproporfiria Hereditaria (CPH)	<i>CPOX</i>	45	3q12	AD	Cutánea Hepática	Fotosensibilidad Crisis agudas
Porfiria Variegata (PV)	<i>PPOX</i>	>130	1q22-23	AD	Cutánea Hepática	Fotosensibilidad Crisis agudas
Protoporfiria Eritropoyética (PPE)	<i>FECH</i>	>120	18q21.3	AD	Cutánea Eritropoyética	Fotosensibilidad Hepatopatía

Tabla 1: Tipos de porfirias, genes implicados y manifestaciones clínicas.

5. PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE (PAI)

La porfiria aguda intermitente (OMIM: 176000) es una enfermedad autosómica dominante causada por un defecto en la enzima encargada de acelerar la conversión de porfobilinógeno a hidroximetilbilano, denominada porfobilinógeno desaminasa. Está codificada por el gen *HMBS*, también conocido como *PBGD* (OMIM: 609806).

Esta enfermedad es la más frecuente de las porfirias que cursan con crisis agudas (prevalencia en Europa: 1-2 por cada 100000 habitantes), con un predominio importante en mujeres. Suele diagnosticarse durante la tercera década de la vida, cuando se presentan los primeros episodios de crisis agudas coincidiendo con periodos de mayor demanda del grupo Hemo.

Las crisis de porfiria pueden aparecer de forma repentina a causa de una serie de factores precipitantes como pueden ser el consumo de alcohol, la acción de algunos fármacos, los estrógenos, algunos antibióticos, una dieta hipocalórica, infecciones, periodos de mucho estrés. En general, estos factores van a promover situaciones que generan una mayor demanda de la síntesis del grupo Hemo, induciéndose en el hígado la producción de la primera enzima implicada en la ruta, la 5-aminolevulinato sintasa (ALAS1). En esta patología, la actividad de la enzima porfobilinógeno desaminasa está reducida al 50 %, lo que no es suficiente para abastecer las necesidades del organismo. En consecuencia se va a producir una acumulación tóxica de los precursores neurotóxicos ALA (ácido amino-levulínico) y PBG (porfobilinógeno), implicados en el proceso agudo y responsables del daño neuronal en el sistema nerviosos central y periférico. Por esta razón, cualquier factor que disminuya la reserva hepática del grupo Hemo o factores que aumenten su catabolismo, pueden desencadenar la crisis porfírica.

Se han descrito también algunos casos, extremadamente poco frecuentes, de pronóstico y sintomatología clínica muy severa en niños, relacionados con mutaciones en homocigosis o doble heterocigosis del gen, en los que la actividad de la enzima porfobilinógeno desaminasa se encuentra disminuida hasta el 1-17 % del valor normal.

Como todas las porfirias agudas, se caracteriza clínicamente por ataques neurológicos y abdominales potencialmente fatales. Estos incluyen dolor abdominal intenso, vómitos y estreñimiento, cambios en la personalidad, trastornos psiquiátricos, parestesias periféricas, debilidad, parálisis, alteraciones sensoriales, dolor muscular, taquicardias e hipertensión. Se producen también desequilibrios electrolíticos, principalmente hiponatremia, causados por el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, además de arritmias, convulsiones y neuropatías motoras que pueden llevar al paciente a la tetraplegia o incluso a la muerte por parálisis de los músculos respiratorios. También es frecuente una leucocitosis leve. Existe también un aumento de la excreción por la orina del Porfobilinógeno (PBG), que puede polimerizar a porfirinas u otros pigmentos dando a la orina de estos pacientes un color oscuro. Existen otros dos tipos de porfirias (PV y CPH) que también pueden cursar con ataques agudos y por tanto se incluirán en el diagnóstico diferencial. (Tabla 1).

En cuanto al tratamiento de la enfermedad, además de la identificación y supresión de los factores precipitantes, en el tratamiento sintomático de las crisis el objetivo fundamental es disminuir la síntesis del grupo Hemo y reducir la formación de precursores de porfirina. Para ello, una alta ingestión calórica a base de glucosa junto con la administración por vía intravenosa de derivados de hemoglobina como arginato de hemina que conlleva la inhibición de la enzima ALAS1 en el hígado y el consiguiente enlentecimiento de la ruta de biosíntesis.

6. DIAGNÓSTICO DE LAS PORFIRIAS EN EL LABORATORIO

El laboratorio desempeña un papel muy importante en el diagnóstico de este grupo de enfermedades y son necesarios una serie de estudios que encaminarán al clínico hacia la caracterización e identificación completa del trastorno.

1. Estudio Bioquímico: evidencia la presencia aumentada de precursores y porfirinas en distintas muestras biológicas (orina, sangre y heces)
2. Estudio enzimático: identifica la actividad enzimática deficiente
3. Estudio molecular: identifica las mutaciones en el gen que codifica para la enzima alterada

Según el paso enzimático que se encuentra alterado, se va a producir un patrón típico de excreción que facilita la clasificación con gran precisión. Sin embargo es importante distinguir una verdadera porfiria de una alteración transitoria de la eliminación de porfirinas por causa de algún trastorno hepático que curse con una elevación de la excreción de porfirinas.

A efectos prácticos, un algoritmo para el diagnóstico de las porfirias se muestra en la Figura 4.

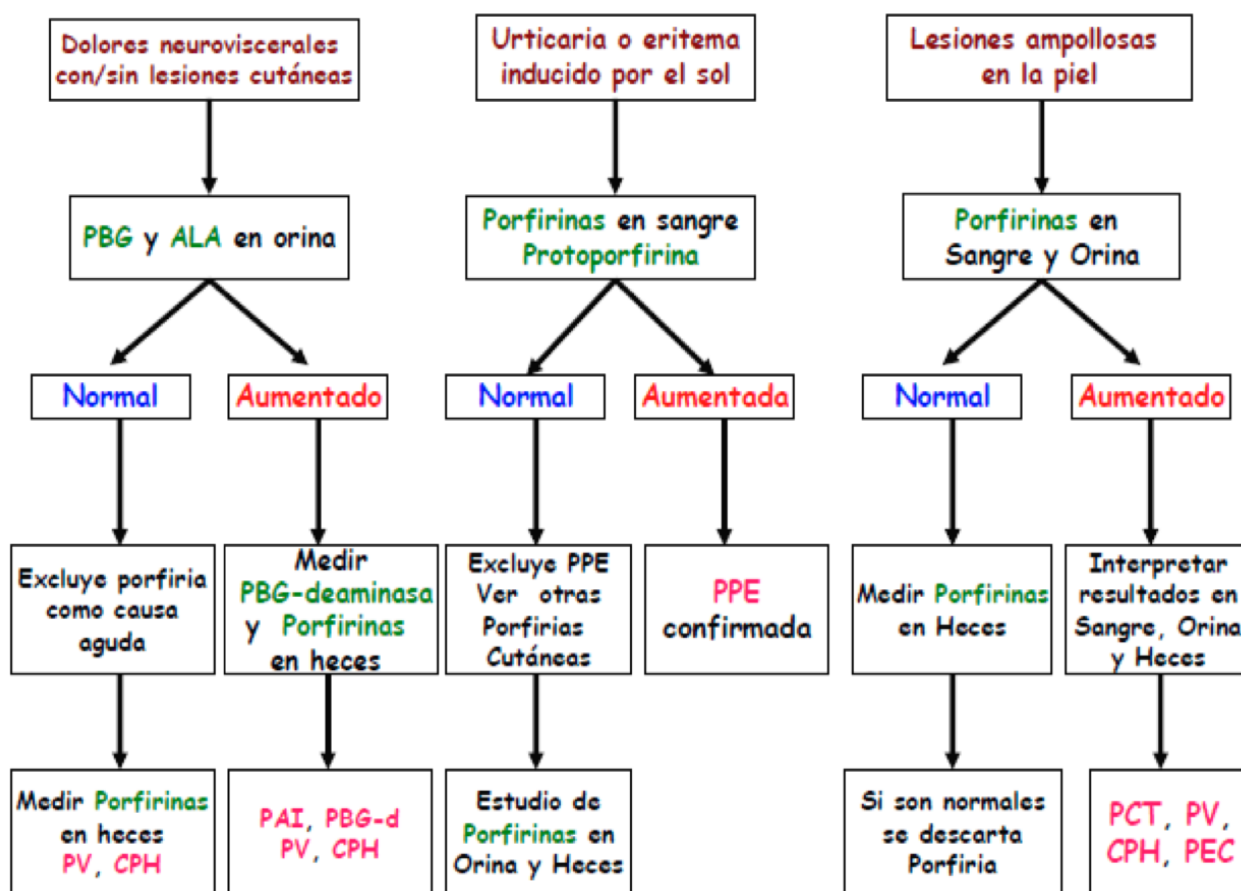


Figura 4: Algorítmico clínico/análítico para el diagnóstico de los distintos tipos de porfirias.

“Guía asistencial de porfirias”. Plan de atención a Personas afectadas por enfermedades raras de Andalucía. (2011).

Diagnóstico de PAI:

Las crisis agudas generalmente presentan leucocitosis y/o aumento de transaminasas y bilirrubina indirecta. En el 30% de las crisis de PAI se produce síndrome de secreción inadecuada de ADH con hiponatremia severa, agravada por fluidoterapia pobre en sodio. Debe incluirse la intoxicación por plomo y la tiroxinemia hereditaria dentro del diagnóstico diferencial de las porfirias agudas y distinguir las alteraciones transitorias de eliminación de porfirinas por trastorno hepático o consumo de alcohol.

El estudio bioquímico de PAI en el laboratorio consiste en demostrar la excreción aumentada de los precursores de porfirinas, ALA y PBG, que se encuentran invariablemente elevados durante la fase aguda por defecto en la actividad enzimática de la porfobilinógeno desaminasa. Estos metabolitos pueden ser cuantificados en muestras urinarias, fecales y plasmáticas.

Pueden utilizarse diferentes métodos analíticos. Como método cualitativo, sencillo y urgente destaca el Test de Hoesch que utiliza el reactivo de Ehrlich (4-dimetilaminobenceno diluido en ácido acético y ácido perclórico) para provocar un cambio en el color de la orina que pasará a rosa intenso si existe un exceso de PBG en la muestra del paciente.

Para el análisis cuantitativo de estos precursores se utiliza una muestra de orina de 24h que habrá sido refrigerada a 4°C y protegida de la luz durante todo el proceso de recogida. El análisis se realiza mediante columna abierta de intercambio iónico con valoración espectrofotométrica final. Si no queda demostrado el aumento de PBG y/o ALA, se descartará la PAI como causa de los síntomas neuroabdominales del paciente.

Una vez completado el estudio bioquímico, el diagnóstico definitivo debe ser confirmado con un estudio enzimático y/o posterior análisis genético para discriminar entre otros tipos de porfirias agudas (PV y CPH) que también pueden cursar con crisis porfíricas.

Por último, una vez diagnosticado el caso índice, es fundamental ofrecer el estudio genético a los familiares directos con la finalidad de identificar a posibles portadores asintomáticos de la enfermedad y detectar a tiempo un posible ataque de porfiria. Además es necesario sugerir a todos los afectados un cambio en el estilo de vida y sobretodo informar sobre aquellos fármacos que deben evitar con el fin de prevenir la enfermedad.

7. RESULTADO DEL CASO CLÍNICO

Cuando la paciente ingresa en Urgencias se solicita un análisis bioquímico en el que destaca hiperglucemia (125 mg/dL) y un descenso en la concentración plasmática de iones con hiponatremia (124 mEq/L) e hipocloremia (88,4 mEq/L). Se inicia reposición iónica con suero hipertónico y perfusión de magnesio

El deterioro clínico de la paciente supone su ingreso en planta y los resultados de un nuevo análisis evidencian un empeoramiento en los niveles plasmáticos de sodio (114 mEq/L) pese a fluidoterapia y aporte oral, además de detectarse una hipomagnesemia (0,75 mEq/L). La hiponatremia producida como consecuencia de una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH) por afectación hipotalámica ha sido descrita en casos de porfiria aguda intermitente y se explica por un efecto directo de las porfirinas sobre el núcleo supraóptico que produce una liberación de ADH al torrente sanguíneo.

Una vez valorados los datos clínicos y analíticos se propone como opción diagnóstica la porfiria aguda, tras descartar intoxicación por plomo y enfermedad hepática y se solicita una colaboración especial al servicio de Bioquímica con la finalidad de descartar o confirmar dicha sospecha. Finalmente el laboratorio informa de un resultado positivo en el Test de Hoesch que respalda el diagnóstico. Posteriormente y para comprobar el perfil de excreción de la paciente se procede a la cuantificación urinaria de porfirinas y sus metabolitos. En este estudio se detectan niveles elevados de porfirinas totales así como de sus precursores (ALA y PBG) en orina de 24 horas que permiten afirmar con una alta probabilidad que nos encontramos ante un cuadro de Porfiria Aguda. (Tabla 2).

La carga de carbohidratos con glucosa, reduce la excreción del precursor de la porfirina, pero los efectos son débiles en comparación con los de la hemina. Por lo tanto, se recomienda que únicamente en crisis con dolor leve y sin manifestaciones graves (sin parálisis o hiponatremia)

En ese momento se inicia tratamiento con hemina. Progresivamente la paciente mejora el nivel de conciencia, desaparece la obnubilación y la desorientación.

	Resultado	Intervalo de Referencia
ALA	105,2 mg/24h	1,5-7,5 mg/24h
PBG	216,6 mg/24h	0-3,4 mg/24h
Porfirinas totales	257 µg/24h	25-220 µg/24h
Uroporfirinas	200 µg/24h	3-6 µg/24h
Coproporfirinas	57 µg/24h	22-160 µg/24h

Tabla 2: Resultados del estudio de Porfirias.

Para completar el estudio se realiza el análisis genético. Para ello se extrae el ADN de la paciente a partir de una muestra sanguínea y se procede a la amplificación y posterior secuenciación de la región codificante del gen HMBS (exones 1-14), incluyendo las regiones flanqueantes a los exones.

El resultado positivo, confirma el diagnóstico definitivo. Se detecta en heterocigosis la variante c.181G>C, que provoca un cambio de aspártico por histidina en el aminoácido 61 de

la proteína (p.Asp61His). Esta mutación ha sido previamente descrita en las bases de datos como patológica y responsable del defecto enzimático de la Porfobilinógeno desaminasa.

Debido al carácter hereditario de la enfermedad se realiza el estudio genético en su hijo de 2 años en busca de la variante descrita en su madre. Se confirma la presencia de la mutación siendo portador heterocigoto de la enfermedad.

RESUMEN

La porfiria aguda intermitente es una enfermedad autosómica dominante de baja penetrancia que resulta de una deficiencia parcial de la enzima hidroximetilbilano-sintetasa debida a mutaciones en el gen codificante. Esta enzima está involucrada en la biosíntesis del grupo hemo y la disminución de su actividad desencadena episodios de crisis aguda por sobreproducción hepática de porfobilinógeno (PBG) y ácido delta aminolevulínico (ALA) tras exposición a factores precipitantes. Los pacientes con una mutación en heterocigosis presentan un estado de porfiria latente sin manifestaciones clínicas, donde la transición al síndrome clínico podría comprometer la supervivencia del individuo. El síntoma más común en la PAI es el dolor neuropático abdominal y suele ser difuso aunque las manifestaciones psíquicas y neurológicas son bastantes frecuentes.

La rapidez en el diagnóstico de la PAI es vital, pues un retraso en el tratamiento puede resultar en lesiones neurológicas irreversibles e incluso puede llegar a producir la muerte en casos graves. La demostración del exceso de ALA y PBG en la orina son suficientes para respaldar la sospecha clínica. El PBG urinario está aumentado significativamente en las crisis agudas y puede ser detectado inmediatamente realizando el Test de Hoesch. Los estudios genéticos confirman el diagnóstico clínico. El objetivo del tratamiento en un ataque agudo es la reposición del grupo Hemo para detener la síntesis de ALA, PBG y porfirinas. El tratamiento general está enfocado a evitar factores y fármacos precipitantes que puedan desencadenar el ataque.

BIBLIOGRAFÍA

Jordi To Figueras. Porfirias. Educación continuada en el Laboratorio Clínico SEQC. Ed Cont Lab Clín 2007; 11:1-8.

E. Darwich y C. Herrero. Novedades en las porfirias eritropoyéticas. Actas Dermosifiliogr. 2013; 104(3):212-219.

Muñoz Santos C, Herrero Mateu C. Porfirias Cutáneas. Med Cuatan Iber Lat Am 2005; 5:193-210.

María Florencia D'Andrea y Marta Blanca Mazzetti. La herencia y la toxicidad interaccionan en las porfirinas. Ciencia e Investigación 2014, tomo 64, nº 5.

Servicio Andaluz de Salud. Guía asistencial de porfirias. En: Plan de atención a personas afectadas por enfermedades raras de Andalucía. 2011.

Recursos informáticos

<http://www.elrincondelamedicinainterna.com/2011/08/porfiria-aguda-intermitente.html>

<http://www.uv.es/derma/CLindex/CLporfirias/Porfirias.pdf>

GENÉTICA MOLECULAR APLICADA AL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS

Josep Oriola Ambrós (*presidente*), Ana M^a Sánchez de Abajo (*coordinadora*), Atocha Romero, Begoña Ezquieta, Carmen Cañadas, María Concepción Alonso, Cristina Torreira Banzas, Jesús Molano, María Arruebo Muñoz, María Santamaría González, Orland Diez, Pilar Carrasco Salas, Raquel Rodríguez.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Abril 2016 (recibido para publicación Febrero 2016).