

**República de Cuba
Ministerio de Salud Pública**

***Trabajo de revisión
bibliográfica.
Las Porfirias.***

Autores:

Dra. Ligia M Marcos Plasencia*

Dra. Laritza Martínez Rey**

Dra Déborah Marcos Plasencia***

* Esp de I G en Pediatría y de IIG en Nutrición. Dpto. de Clínica de la Nutrición del INHA

** Esp en Genética Clínica. CNGM

***Esp en MGI. Diplomado en ultrasonografía. Polic Cojimar, Ciudad Habana

Resumen:

Las porfirias son un grupo de enfermedades hereditarias de las cuales se habla poco y aun peor, en las cuales se piensa poco. Cuando se tiene la oportunidad de ver al menos un solo paciente se toma conciencia del gran sufrimiento que ocasiona al enfermo y la familia. Se toma conciencia además de lo importante que resultan las medidas preventivas de las crisis para la vida del enfermo. Se dedica esta revisión bibliográfica a los médicos de la atención primaria que tan esmeradamente brindan atención a las poblaciones, para contribuir modestamente con ellos y con los pacientes, a una mejor calidad de vida de los mismos.

2004

El hemo y las hemoproteínas son básicos para la **producción de energía biológica** y su utilización, y cualquier proceso patológico que interfiera con ello, puede constituir un peligro potencial para la vida. Las hemoproteínas de los mamíferos contienen sólo el tipo III de las porfirinas

Definición de la enfermedad congénita:

Son un grupo de síndromes que se caracterizan por diversos Errores Congénitos del Metabolismo de la ruta metabólica de la biosíntesis de las **porfirinas** y del **heme**, de **herencia autosómica dominante** la mayoría de ellas y clínicamente se caracterizan por fotodermatitis, alteraciones viscerales y neuropsiquiátricas. Se clasifican como **Hepáticas** y **Eritropoyética**, según el órgano donde se localiza el error en el metabolismo de los pirroles.

Incidencia general 1 por cada 30 000

Clasificación:

<i>Tipo de Porfiria</i>	
<i>Según el órgano en que se localiza el error</i>	<i>Según evolución</i>
<i>1. HEPÁTICAS</i>	
<i>A) Porfiria intermitente aguda (genética sueca)</i>	<i>Agudas</i>
<i>B) Coproporfiria hereditaria</i>	
<i>C) Porfiria Variegata (genética sudafricana)</i>	
<i>D) Porfiria hepática cutânea (cutânea tarda)</i>	<i>No agudas</i>
<i>I Genética</i>	
<i>II Adquirida tóxica</i>	
<i>III Neoplásica</i>	
<i>2. ERITROPOYÉTICAS</i>	
<i>A) Porfiria eritropoyética Congênita (Enf. De Gunther)</i>	<i>No agudas</i>
<i>B) Protoporfiria eritropoyética</i>	

En las Porfirias adquiridas la COPRO es siempre mayor que la URO en orina pero en la forma hereditaria, la cantidad de URO urinaria siempre es mayor que la COPRO. Las porfirinas aumentadas en heces generalmente indican una forma hereditaria de la Porfiria.

1 A: Porfiria intermitente aguda (PIA) (genética sueca):

Enfermedad compleja con manifestaciones clínicas variadas de neuropatía autonómica y periférica junto con las del Sistema Nervioso Central, por deficiencia en la actividad de **enzima porfobilinógeno deaminasa**, que actúa en una fase previa de la síntesis de la porfirina, con excesiva excreción de precursores, que evoluciona por crisis de duración variable y que puede llevar al paciente a la muerte si no recibe un tratamiento rápido y adecuado. Con frecuencia presenta alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, lípidos, agua y electrolitos.

Es de **herencia autosómica dominante** y el gen está localizado en el cromosoma 11q24.1 – q24.2

Su incidencia:

Es difícil de determinar porque los casos sintomáticos representan solo una fracción de la densidad del gen en la población aunque se estima de 5 a 10 por cada 100 000 nacidos vivos.

La anormalidad en las células rojas puede ser el único indicador de la PIA en los casos latentes.

En niños este indicador no es siempre efectivo pero es imposible usarlo antes del 4to mes de vida.

Se presenta en todas las razas.

Es mayor la incidencia en las mujeres, con un pico alrededor de la 3era década de la vida. En los hombres hace pico en la 4ta década de la vida. Se han descrito pocos casos en niños. Son raros los primeros ataques en adultos por encima de los 50 años.

Fisiopatología de la enfermedad congénita:

Hay un trastorno de la vía biosintética del hemo, lo que les provoca un defecto en la producción de energía en la célula y por tanto un desbalance en la homeostasis celular. El defecto está en todas las células del organismo.

El defecto primario está en que la actividad de la **URO 1 sintetasa** en sangre e hígado está reducida en un 50% y esto induce a la producción de la **ALA sintetasa** a través de la regulación por retroalimentación negativa del hemo (esto explica que los ataques se precipiten por drogas que inducen a la **ALA sintetasa**)

Todos los tejidos tienen capacidad de biosíntesis de porfirinas pero el riñón tiene una considerable capacidad

Los precursores **ALA** y **PBG** son elaborados por los riñones y excretados por la orina tras filtración glomerular y reabsorción tubular.

La lesión básica en la porfiria es una neuropatía generalizada con desmielinización en pequeñas zonas pero extendida periférica y centralmente, así como una neuropatía degenerativa axonal aguda en nervios periféricos y tejido autónomo.

En el SNC, tanto en cerebro como en médula existe desmielinización, cromatolisis y vacuolización.

Así todas las manifestaciones de un ataque pueden explicarse por la neurodisfunción que afecte a los sistemas autónomos, centrales y periféricos

Cuadro clínico

Síntomas que comienzan con la pubertad o entre 30 y 40 años, pero se plantea que es menos frecuente a la edad pediátrica. Es más frecuente la sintomatología en la mujer que en el hombre (2:1).

El curso es variable, puede presentarse desde ligeros dolores hasta ataques explosivos.

La mayoría de los ataques agudos remiten espontáneamente y el paciente se recupera en mayor o menor extensión. Algunos ataques pueden llegar a la parálisis y a la muerte.

Los episodios agudos pueden recurrir tras períodos más o menos largos de estar asintomáticos

Hay delgadez, palidez y rash dérmico fotosensible

El paciente es difícil de manejar por lo intenso de los dolores y su demanda constante de analgésicos.

La mortalidad en la actualidad es escasa.

Los síntomas gastrointestinales son los más frecuentes (se ven en el 90% de los casos)

Los hijos de madres con porfiria hepática pueden tener la excreción de porfirinas aumentada durante el período neonatal (**Porfiria Pasiva**) pero son asintomáticos y la excreción de porfirinas vuelve pronto a la normalidad.

Las manifestaciones por daño del sistema nervioso autónomo son:

- Dolor abdominal localizado o generalizado, puede simular un abdomen agudo, se pueden irradiar a la espalda (se asocia a la leucocitosis y a la fiebre)
- Vómitos molestos y graves (puede llegar a la deshidratación)
- Náuseas
- anorexia
- Constipación (es habitual y su mejoría indica recuperación)
- Diarreas (poco frecuente)
- Retención urinaria
- Taquicardia

Las manifestaciones por daño del sistema nervioso periférico son:

- Dolores musculares, articulares y debilidad generalizada
- Polineuropatía de predominio motor (dolor y calambres en miembros inferiores, parestesias, anestias, hiporreflexia. Debilidad para tragar, afonía, incontinencia urinaria. Pueden aparecer parálisis y muerte o se recupera al cabo de semanas o meses.
- Las alteraciones en los músculos de la mano dan lugar a una deformidad permanente
- Las alteraciones de los músculos del tronco se asocia a parálisis respiratoria
- Estudios de conducción nerviosa periférica: muestra daño axonal en nervios motores periféricos por desmielinización parcheada

Las manifestaciones por daño del sistema nervioso central (vistos en la cumbre del ataque)

- Trastornos de conducta: depresión, ansiedad, agresividad, irritabilidad, llanto, insomnio, alucinaciones, llegando a la psicosis.(durante la crisis)
- Convulsiones
- Cefaleas
- Parálisis de nervios craneales (es menos frecuente)
- Trastornos visuales, ojos prominentes
- Trastornos hipotalámicos: secreción inapropiada de hormona antidiurética y niveles circulantes altos de hormona tiroidea
- Afectación de ganglios basales: trastornos del movimiento
- EEG anormal con enlentecimiento generalizado y algunos signos de focalización

Signos clínicos:

- Taquicardia sinusal (se observa en el ECG)
- HTA
- Hipotensión postural
- Reflejos tendinosos disminuidos o ausentes
- Anormalidad sensorial
- Afectación de los nervios craneales
- Pirexis suave
- Espasmo de la arteria retiniana

Diagnóstico:

En orina:

Excreción de un exceso de los precursores urinarios de la porfirina

- Aumento de ácido delta amino levulínico (ALA) que puede permanecer elevado durante muchos años
- Aumento de porfobilinógeno (PBG) que puede permanecer elevado durante muchos años:

Test urinario para PBG:

1er paso---se mezcla una cantidad de orina con otra igual de aldehído Ehrlich en un tubo de ensayo, se produce un color rosa. Esto se debe a exceso de PBG o de urobilinógeno

2do paso---se añade a esa mezcla 2 volúmenes de cloroformo, agitando. Si se observa que el color rosa permanece en la parte superior del tubo implica que hay presencia de PBG (ya que este es insoluble en cloroformo)

Prueba de Hoesh:

1 ml de reactante de Hoesh (2 g de dimetilaminobenzaldehído en 100 ml de ácido hidroclicóric 6 N) con 1 o 2 gotas de orina fresca. Instantáneamente la superficie de la solución se pone de color rojo cereza y luego al ligar se extiende a toda la solución, es específica de cantidades alta de PBG y no hay falsos positivo por urobilinógeno.

Diagnóstico diferencial de orinas rojas: con uratos, bilirrubina, antocianina de la remolacha, melanina, eosina, hemoglobina o mioglobina.

- Aumento de la uroporfirina urinaria (Orina color vino de oporto)
- Proteinuria

En heces:

- Copro: no
- Uro: no

En sangre:

- Anemia en ocasiones
- Leucocitosis
- Eritro normal o ligeramente elevada
- Déficit de hierro
- Urea sérica alta
- Aclaramiento de creatinina reducido
- Hiponatremia de dilución por inapropiada secreción de antidiurética (hay hiposmolaridad plasmática e hiperosmolaridad urinaria)
- Hipocalcemia con o sin tetania
- Albúmina baja
- Fosfatasa alcalina alta

- Transaminasa alta
- Tiroxina sérica alta
- Amilasa sérica alta raramente
- Secreción de insulina retrasada pero excesiva tras la sobrecarga de glucosa y esto puede dar lugar a hipoglicemia tardía
- Hipercolesterolemia

Específico: estas pruebas no hablan de la situación del enfermo en la fase aguda

- Medición de la actividad de la **PBG deaminasa** en los eritrocitos o en cultivos de fibroblastos de piel
- Si se asocia a la determinación de **ALA sintetasa** leucocitaria, garantiza un 95% de identificación de todos los casos latentes

Screening neonatal: No

Prenatal:

Medición de la actividad de la **PBG deaminasa** en cultivos de células amnióticas. No se realiza en Cuba

Valores de excreción de porfirinas y sus precursores en la PAI y en estado normal:

Compuesto	PAI	Estado normal
Excreción urinaria		
ALA	+++	0 a 40 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ (0 a 3 mg/día)
PBG	++++	0 a 16 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ (0 a 3 mg/día)
URO	+++	0 a 50 nmol/24 h
COPRO	+	0 a 430 nmol/24 h
Excreción fecal		
PROTO	No +	0 a 200 nmol/g seco (0 a 100 $\mu\text{g}/\text{g}$ de seco)
COPRO	No +	0 a 76 nmol/ g seco (0 a 100 $\mu\text{g}/\text{g}$ de seco)

Confirmación:

Determinar la actividad de la **enzima porfobilinógeno deaminasa** en eritrocitos, linfocitos y fibroblastos

Diagnóstico diferencial:

- Hipertensión esencial
- Hipertiroidismo
- Trastornos dolorosos ginecológicos
- Histeria
- Psicosis
- Abdomen Agudo quirúrgico

Tratamiento:

La PBG puede existir en forma latente de modo indefinido y el paciente llevar una vida normal sin ataques y solo hay riesgo en presencia de algún factor desencadenante. La profilaxis es la única medida terapéutica segura, pues con el diagnóstico precoz es posible evitar los factores desencadenantes. Los estudios en familia y la vigilancia estrecha a lo largo de la adolescencia son esenciales para identificar los casos en estado latente, pues la mayoría de las muertes sobreviene en la adolescencia tardía y en los primeros años de la madurez.

1. Hospitalización
2. Buscar y eliminar factores desencadenantes, como son:
 - drogas
Barbitúricos, Carbamacepina, Paracetamol, Ranitidina, Ergotamina, Eritromicina, Estrógenos, Etosuximida, Griseofulvina, Hidantoína, Cloranfenicol, Diazepan, Sulfanamida, Tioridacina, Valproato, Vigabatrin
 - infecciones
 - dietas hipocalóricas, ingestión de alcohol, ayuno prolongado
 - Cigarro
 - Actos quirúrgicos
 - Estrés
 - Cambios hormonales (pubertad, etapa premenstrual y embarazo)
3. Administración EV de glucosa al 20%, 2 litros (300 a 400g) en 24 horas y por tiempo prolongado. La sobrecarga de carbohidratos reduce la excreción de los precursores urinarios porque reduce su superproducción y la producción de las porfirinas, al reprimir la actividad de la **ALA sintetasa**. Se aconseja usar una vena central pues se pueden coagular las venas periféricas. Cuando se suspenden los carbohidratos puede haber un ligero rebote.
4. Administración EV de hematina (forma oxidada del hemo), pero produce flebitis y tromboflebitis. Reduce la actividad de la **ALA sintetasa** y por tanto la sobreproducción de porfirinas y sus precursores. Ella se une a una beta globulina y es captada por el hígado, entra en las células y luego en las mitocondrias donde reprime la enzima, igualmente hace en los leucocitos periféricos
Dosis: 4 a 8 mg/ kg/día durante más de 4 a 5 días
5. Corrección electrolítica con sodio y poco líquido
6. Oxígeno a alta presión
7. Beta bloqueador (Propranolol) a 40mg cada 8 horas, si HTA y se suspende cuando mejore
8. Neostigmina para el estreñimiento
9. Clorpromacina como tranquilizante
10. Gabapentina como anticonvulsivante
11. Ácido fólico
12. Transfusión de glóbulos si anemia persistente
13. Antibióticos si infección
14. Si no hay dificultad para tragar y tan pronto como secan los vómitos: Dieta rica en proteínas (balance nitrogenado positivo) e hidratos de carbonos y baja en grasas
Proteínas----100 gramos/día
CH-----200 gramos/día
Si no puede tragar puede usarse una sonda nasogátrica, para esto se pueden usar bebidas hipercalóricas que se comercializan como el Caloreen de la Rousel Laboratorios

Si hay vómitos hay que administrar la sobrecarga por vía EV
15. Fisioterapia para las parálisis y paresias

1 B: Coproporfiria hereditaria

Herencia autosómica dominante

Fisiopatología de la enfermedad:

Hay inhibición parcial de la **coproporfinógeno oxidasa**

Ataques provocados por barbitúricos y posiblemente por otros medicamentos anticonvulsivantes y tranquilizantes.

Cuadro Clínico:

Ataques neurológicos y visceral agudo

Se parece a la PAI, excepto en que pueden empezar los síntomas **desde la infancia**.

Puede haber alteraciones psiquiátricas crónicas con o sin dolor abdominal recurrente.

Fotosensibilidad sólo en 1 de cada 30 casos.

Diagnóstico:

En orina: porfirinas (aumento de uro y copro III aumentada o normal)

Durante los ataques están aumentadas las **ALA**, **PBG** y **Copro III** a consecuencia de la disminución de la **coproporfinógeno oxidasa**

En heces: porfirinas (aumento de **Copro III**)

1 C: Porfiria Variegata (genética sudafricana)

Herencia autosómica dominante

Fisiopatología de la enfermedad:

Es muy frecuente que sea precipitada por barbitúricos

Hay inhibición parcial de la **protoporfinógeno oxidasa**

Cuadro Clínico:

Los síntomas son más frecuentes entre la pubertad y la 5ta década de la vida.

Las lesiones cutaneas son más frecuentes en varones que en hembras.

En las hembras son más frecuentes los ataques agudos viscerales.

Diagnóstico:

En orina: porfirinas (aumento de uro y hepatoporfirinas)

Aumento de **ALA** y **PBG**

En heces: porfirinas (copro y proto)

1 D: Porfiria hepática cutánea crónica

Herencia Autosómica dominante

Incidencia:

La más común de las porfirias.

Se presenta en adultos mayormente.

Fisiopatología de la enfermedad:

Déficit de la **enzima uroporfirinógeno III decarboxilasa.**

La uroporfirina aumentada en sangre tiene un efecto fotosensibilizante.

Cuadro Clínico:

Fotosensibilidad, fragilidad cutánea y anormalidades hepáticas.

Manifestaciones viscerales leves en comparación con la PAI.

Diagnóstico:

En orina: porfirinas (aumento de uro y hepatoporfirinas)

En heces: porfirinas (aumento de **COPRO** y **PROTO**)

Diagnóstico diferencial:

Con otras dermatitis por fotosensibilización.

Tratamiento:

- Protección solar y evitar otros factores presipitantes
- Tratar infecciones de piel
- Flebotónicos
- Cloroquine (bajas dosis, 2 por 125 mg semanal).

2 A: Porfitia eritropoyética congénita (Gunther):

Por deficiencia en la actividad de **enzima uroporfirinógeno III cosintasa**. De **herencia autosómica recesiva**.

El gen está localizado en el cromosoma 11q24.1 – q24.2

Su incidencia:

Es poco frecuente en general pero se presenta en el lactante y en el niño.

Fisiopatología de la enfermedad congénita:

Defecto de la **enzima uroporfirinógeno-III cosintetasa**

Con producción excesiva de uroporfirinógeno I, que no puede formar hem pero sí pigmentos rojos del tipo de la uroporfirina I, que desencadena fotosensibilidad que es devastadora pues a veces desfigura de forma severa y permanente.

Hay incapacidad de aproximadamente la mitad de los eritroblastos en desarrollo de convertir el **PBG** en uroporfirinógeno (**URO III**). En su lugar el **URO I** dentro del núcleo de estos eritroblastos defectuosos, difusos en la circulación, se deposita en diversos tejidos (dientes, huesos) y es excretado en la orina como una mezcla de **URO I** y coproporfirina (**COPRO I**), predominando el **URO I**

Cuadro clínico:

- No hay ataques neurológicos ni viscerales
- Coloración de rosada a café en los pañales color (vino de Oporto) por el exceso de porfiria.
- Los dorso de las manos (fotodermatitis) que fácilmente se infectan dejando cicatrices hiper o hipo pigmentadas.
- Daños repetidos pueden producir mutilaciones principalmente en orejas y nariz
- Es común la hipertrichosis y la alopecia
- **Eritrodoncia es patognomónica** de la enfermedad (coloración rojo café de los dientes y al ser observados con luz ultravioleta muestran una fluorescencia roja, por acumulación de Uro en los tejidos)
- Hemólisis (Anemia hemolítica a veces, que puede ser grave)
- Esplenomegalia (en respuesta a la hemólisis)

Diagnóstico:

En orina:

Determinación de porfirias aumentadas

Orinas rosadas desde el nacimiento o poco después y persiste toda la vida.

En heces:

Determinación de porfirias aumentadas

En sangre:

- Determinación de porfirinas: Cantidades excesivamente aumentadas de **URO I** en la médula ósea y en los eritrocitos circulantes

- Anemia hemolítica

Específico:

- Determinación de porfirias en orina, deposiciones y eritrocitos
- Medir la enzima en fibroblastos

Screening neonatal: no hay

Prenatal:

no se realiza en Cuba

Valores normales de las porfirinas eritrocitarias:

Protoporfirina	15 a 100 µg/100ml
Coproporfirina	0.5 a 2 100 µg/100ml

Tratamiento:

Sintomático:

- Disminuir las exposiciones al sol
- Tratamiento rápido de las infecciones de piel
- Transfusión de eritrocitos en casos muy necesarios
- A veces la esplenectomía es beneficiosa

2 B: Protoporfiria eritropoyética

Mas frecuente que la anterior con **herencia autosómica dominante**

Comienza durante la infancia y continúa toda la vida

Incidencia:

Se ve en escolares y adolescentes

Fisiopatología de la enfermedad:

Déficit de la **enzima ferroquelatasa (hemosintetasa)**

Acúmulo excesivo de PROTO 9 libre en los reticulocitos de la médula ósea y en los eritrocitos circulantes, en los que tiene una vida media corta y enseguida difunde al plasma, piel e hígado

Producción excesiva de protoporfirina libre, se excreta en las heces pero no en la orina.

Hay una relación recíproca entre la ingesta calórica y la excreción de PROTO

Cuadro Clínico:

- No hay ataques neurológicos ni viscerales

No hay ataques neurológicos ni viscerales

Fotosensibilidad: despues de la exposición al sol aparecen dolor, sensación de calor y dos tipos de lesiones cutaneas:

- Respuesta urticariforme que se resuelve sin lesiones dérmicas crónicas

- Con edema, vesículas y costras con descamación crónica que cuando es intensa produce cicatrices considerables y mutilación. Se presentan en forma de brotes. A estas lesiones se les llama Hydroa estival e hidroa vacciniiforme
- Uñas opacas y mate, sin lúnula.

Anormalidades hepáticas

No es raro el hirsutismo y pigmentación de la piel

Falta la fluorescencia de los dientes

La anemia es moderada y generalmente normocrómica

Son raros los signos de hemólisis e hiperesplenismo

Enfermedad hepática latente y progresiva que culmina en cirrosis

Diagnóstico:

Es única entre las dermatitis por fotosensibilización en que en un breve período de exposición puede rápidamente causar dolor intenso y sensación de calor en el área expuesta

En orina: porfirinas

En sangre: Protoporfirinas en eritrocitos

En heces: Protoporfirinas

Tratamiento:

Se debe evitar el déficit de hierro que estimula la eritropoyesis, mantener un buen estado nutritivo, controlar la función hepática y evitar los productos químicos hepatotóxicos.

- Protección solar
- Beta carotenos (en algunos pacientes ha reducido la sensibilidad a la luz solar)
- Si complicaciones hepáticas, dar colestamina y ácidos biliares

Bibliografía:

1. ColomboCM, CornejoEV, RaimannEB: Errores innatos en el metabolismo del niño. Comité de publicaciones científicas. Vicerectoría de asuntos académicos. Universidad de Chile. 1999.
2. Zschocker/Hoffmann: Vademecum Metabolicum. Manual of Metabolic Pediatrics. Milupa. 1 ed. Stuttgart: Schattauer, 1999.
3. Porrata C y col. Recomendaciones nutricionales y guías de alimentación para la población cubana. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Editorial Pueblo y Educación. 1996
4. Cáceres A, Hdez M, Muñoz J, Rguez A: Las vitaminas en la nutrición humana. Ayuntamiento San Bartolomé de Tirajana. Las Palmas de Gran Canaria. 1999. P 44-48.
5. NelsonW. Tratado de Pediatría. La Habana: Edición Revolucionaria; 1988.t1.
6. Cruz Hdez M. Tratado de pediatría. 5ed. Barcelona: ESPAXS; 1983. t1.
7. Nelson JK, Moxness KE, Lenson MD, Gastineall CE. Dietética y Nutrición: Manual de la clínica Mayo. 7ed. Madrid: Harcourt Brace; 1997.
8. Rojas Hidalgo, E. Dietética: Principios y aplicaciones.3ed. Madrid: CEA; 1989.
9. Castañeda Fernández J, del Corral García. **Neuropatías periféricas. MEDISAN 2003;7(4):35-41**