



HOSPITALES UNIVERSITARIOS

Virgen del Rocío

**Porfirias**

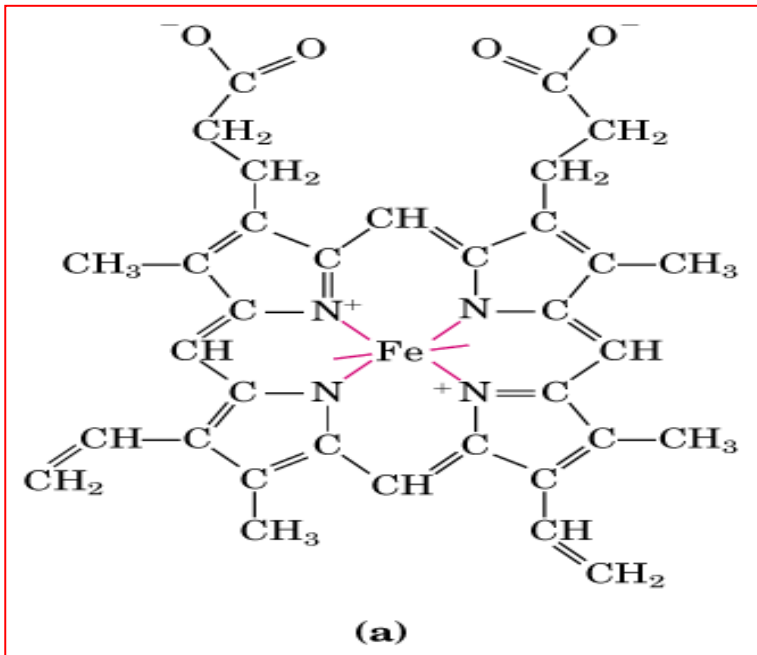
**Esther Fernández B.I.R. A.CI.**

**Dr. Luis M. Jiménez Jiménez**

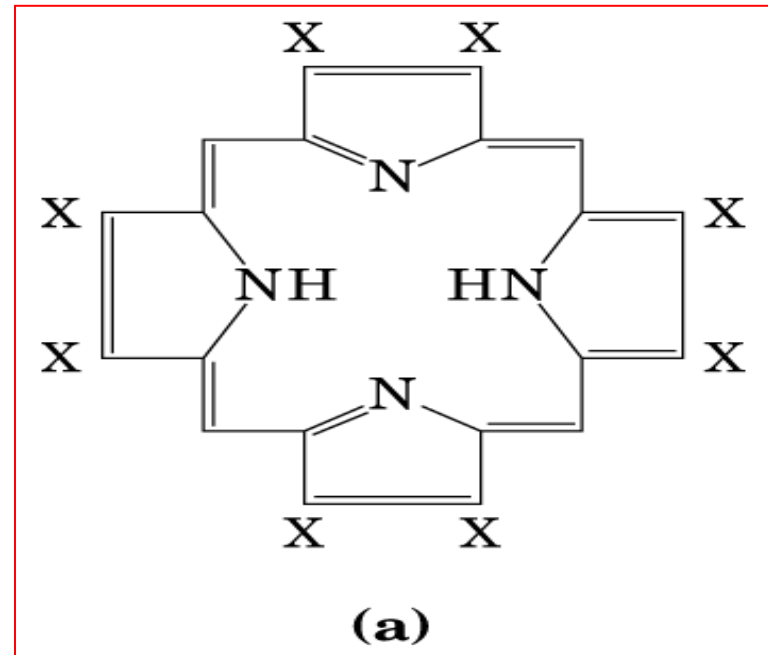
**Unidad de Metabolopatías**

# LAS PORFIRIAS

**Definición: trastornos metabólicos de origen hereditario que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades cuya etiología es el déficit de enzimas específicas que participan en la biosíntesis del grupo **HEMO**, conduciendo a la sobreproducción y acúmulo en sangre y diferentes tejidos de sus precursores, **las porfirinas**.**

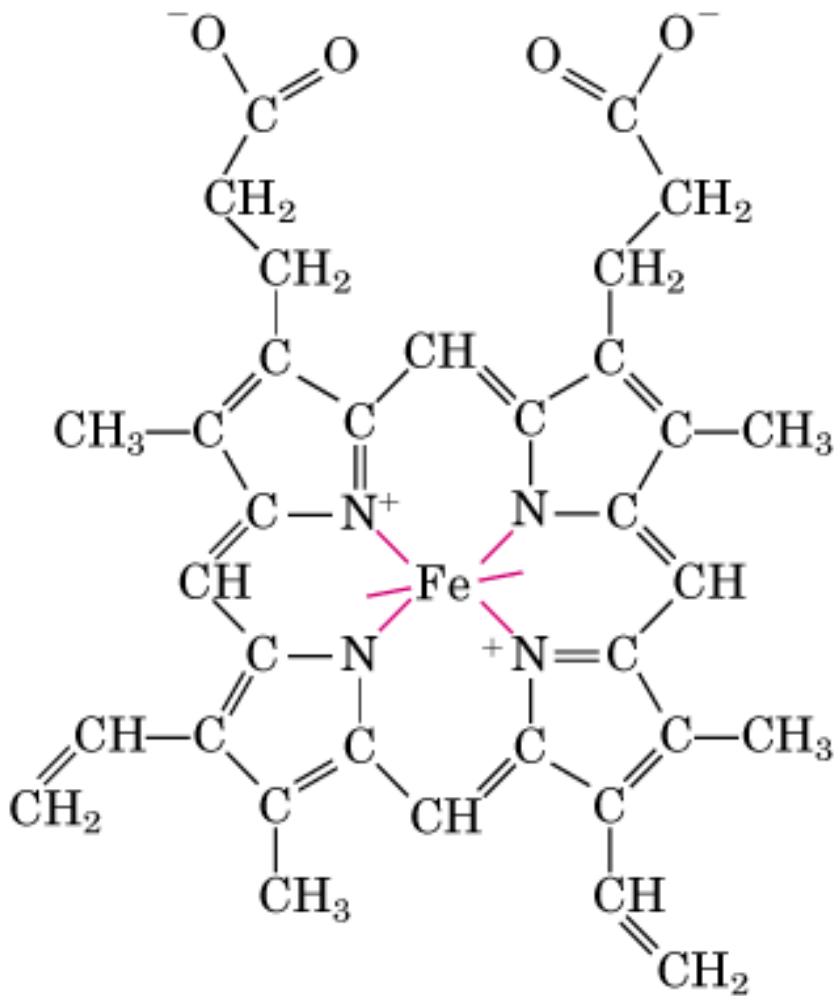


**GRUPO HEMO**



**GRUPO**

# El Grupo Hemo



(a)

## Biosíntesis.

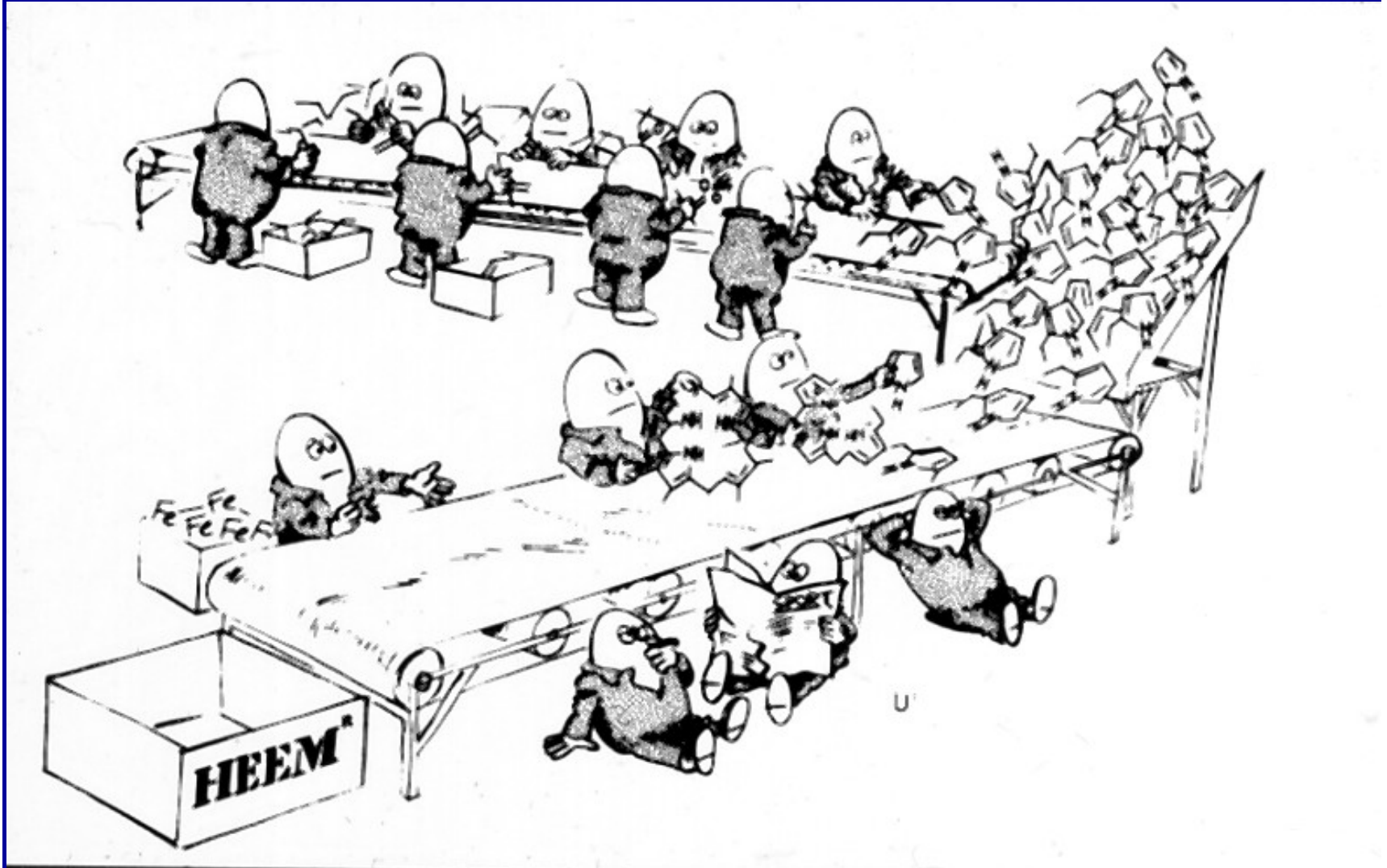
1. Tejido eritroide: 85%
2. Hígado: 14%
3. Otras células: 1%

- A. Hemoglobina
- B. Hemoproteínas
- C. Otros compuestos

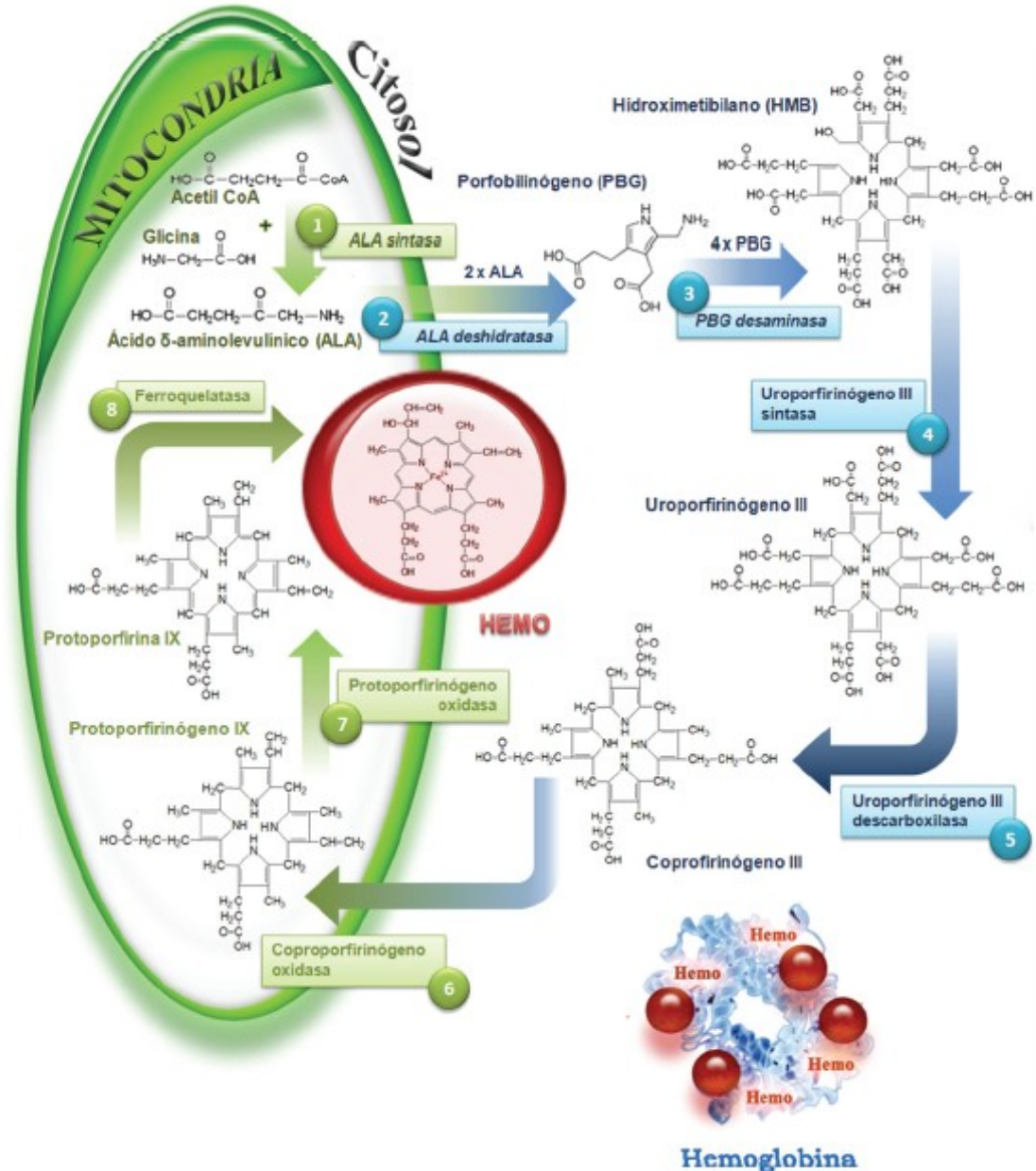
# HEMOPROTEÍNAS

1. Transporte de oxígeno: Hb, Mioglobina
2. Transporte de electrones: Citocromos mitocondriales
3. Oxidaciones de función mixta: Citocromo P450
4. Descomposición de  $H_2O_2$ : Catalasa
5. Activación de  $H_2O_2$ : Peroxidasa
6. Oxidación del Trp: Triptofano dioxigenasa
7. Cofactor oxidación PGs: PG endoperóxido sintasa
8. Producción de GMPc: Guanilato ciclasa soluble.
9. Cofactor síntesis NO: NO sintasa

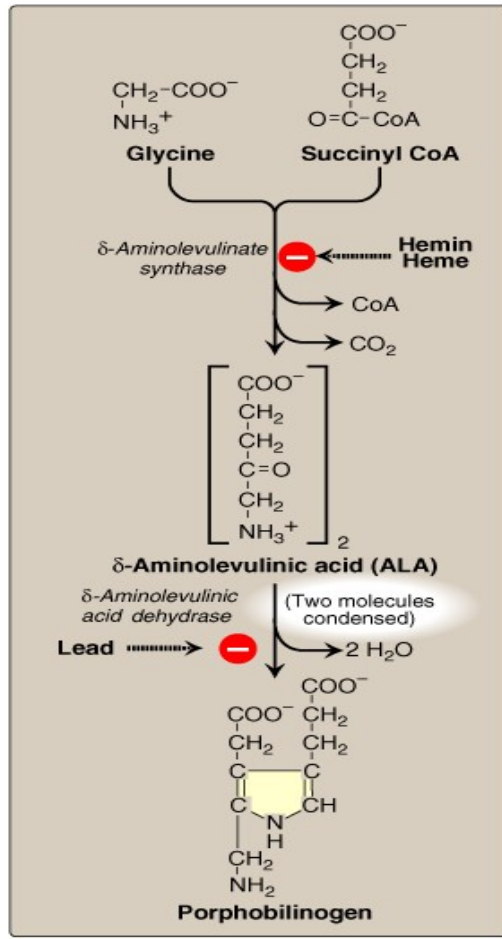
# Biology of Heme Deficiency



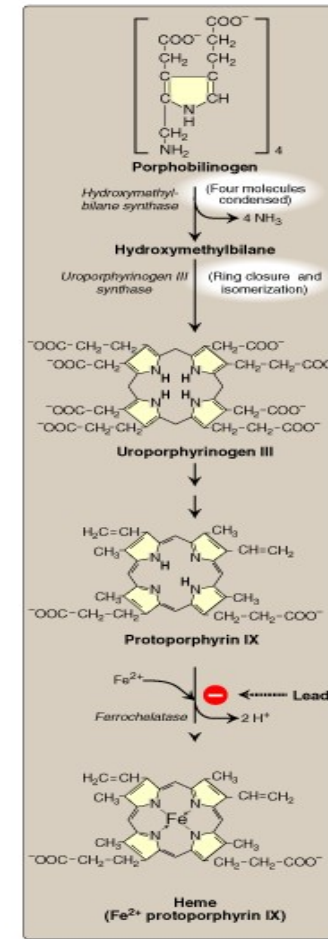
# Biosíntesis y localización de las Porphirinas



# Control del metabolismo de las Porfirinas

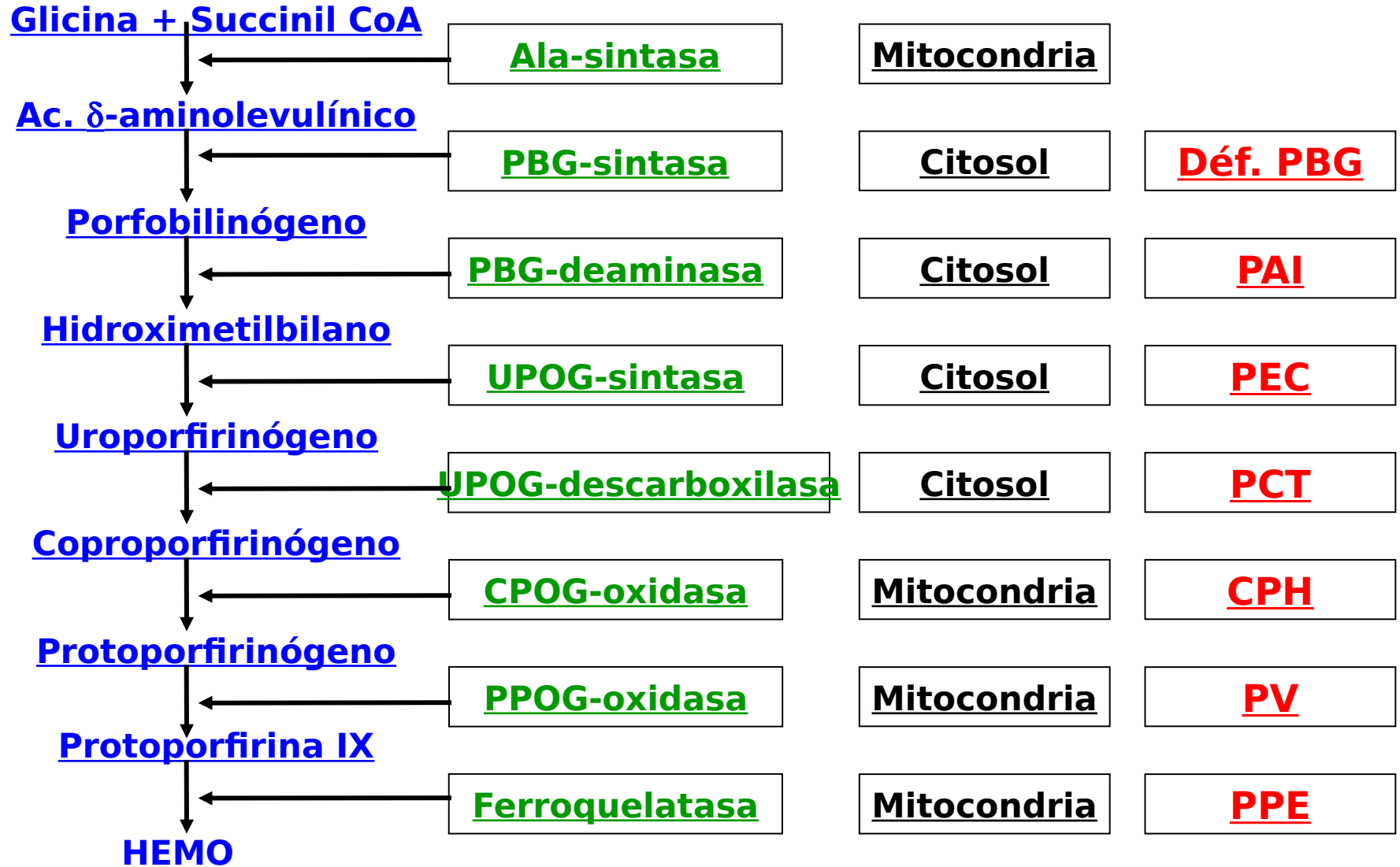


**Figure 21.3**  
Pathway of porphyrin synthesis: formation of porphobilinogen. (Continued in Figure 21.4.)



**Figure 21.4**  
Pathway of porphyrin synthesis: formation of heme. (Continued from Figure 21.3.)

# Biosíntesis del Hemo y variedades de porfirias





# Enzimas implicados

<u>Enzima</u>	<u>Localización</u>	<u>Transmisión</u>	<u>Enfermedad</u>
<b>ALA sintasa</b>	<b>3p21,Xp21-22</b>		
<b>PBG sintasa</b>	<b>9q34</b>	<b>AR</b>	<b>D-PBG</b>
<b>PBG deaminasa</b>	<b>11q23</b>	<b>AD</b>	<b>PAI</b>
<b>UPOG sintasa</b>	<b>10q25-26</b>	<b>AR</b>	<b>PEC</b>
<b>UPOG descarboxilasa</b>	<b>1p34</b>	<b>AD</b>	<b>PCT</b>
<b>CPOG oxidasa</b>	<b>3q12</b>	<b>AD</b>	<b>CPH</b>
<b>PPOG oxidasa</b>	<b>1q23</b>	<b>AD</b>	<b>PV</b>
<b>Ferroquelatasa</b>	<b>18q21</b>	<b>AD</b>	<b>PPE</b>

# Clasificación de las porfirias

## SEGÚN SU ORIGEN

### ERITROPOYÉTICAS

- P.E. CONGÉNITA (P. GÜNTHER)
- PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA

### HEPÁTICAS

- CUTÁNEA TARDA
- VARIEGATA
- COPROPORFIRIA HEREDITARIA
- AGUDA DE DOSS (PBG-D)
- AGUDA INTERMITENTE

## SEGÚN SU SINTOMATOLOGÍA

### CUTÁNEAS

### MIXTAS

### AGUDAS

# Clasificación de las porfirias

## I. AGUDAS

### a) Manifestaciones neuroviscerales

<u>PAI</u>	<u>200 mutaciones</u>	<u>1-10/15.000</u>
<u>D-PBG</u>	<u>7 mutaciones</u>	<u>30 casos</u>

### b) Manifestaciones neuroviscerales y/o cutáneas

<u>PV</u>	<u>79 mutaciones</u>	<u>1/100.000</u>
<u>CPH</u>	<u>21 mutaciones</u>	<u>2/1.000.000</u>

## II. No AGUDAS

### Manifestaciones cutáneas exclusivamente

<u>PEC</u>	<u>22 mutaciones</u>	<u>250 casos</u>
<u>PCT</u>	<u>14 mutaciones</u>	<u>1/25.000</u>
<u>PPE</u>	<u>50 mutaciones</u>	<u>1/100.000</u>
<u>P.tóxica</u>		

# Clasificación

1. Primarias (heredadas)
  2. Secundarias (adquiridas)
- Porfirinopatías.

## Porfirias secundarias.

Coproporfiriniuria: Tirosinemia I (FAAH),  
alcoholismo, éter, óxido nítrico,  
intoxicación por metales pesados

Protoporfirinemia: Ferropenia, quelatos de Zn  
intoxicación por plomo.

---

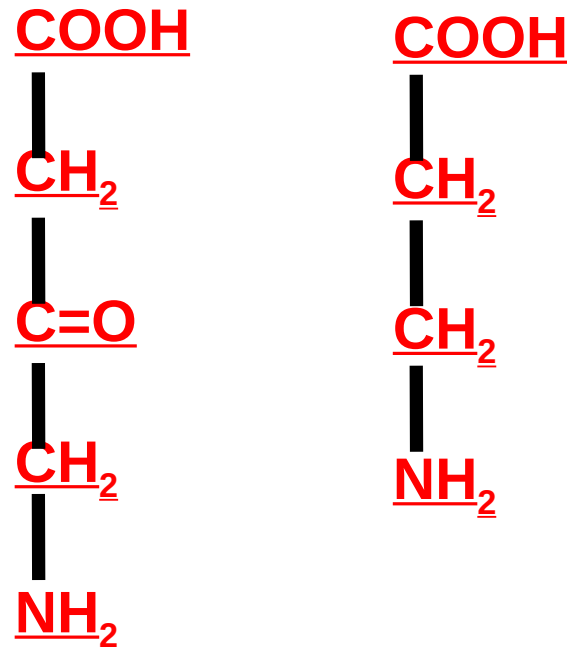
# Manifestaciones clínicas

Dependen del nivel de reducción de la actividad enzimática.

1. Lesiones en la piel (contacto con la luz).  
Reacciones de fotosensibilidad debido al acúmulo de porfirinas en la piel.
2. Ataques de disfunción neurológica.  
Asociados a acúmulo de ALA (neurotóxico)

# ¿ ES ALA Neurotóxico ?

- El ALA tiene una estructura similar al neurotransmisor inhibitor GABA



- El ALA puede actuar como agonista parcial del GABA *in vitro* y esto puede explicar la disfunción del SNC.

# Ataques porfíricos agudos

- Mujeres (80%), Hombres (20%)
- 2<sup>a</sup> to 4<sup>a</sup> década, raro antes pubertad.
- Dolor abdominal universal.
- Neuropatías.
- Factores precipitantes (menstruación, drogas, alcohol, ayuno, stress, infecciones..)

# Factores desencadenantes de crisis porfíricas

\* Drogas (Barbituratos, Anticonvulsivantes, etc.)

\* Causas hormonales (Fase lútea, embarazo)

\* Infecciones

\* Estrés

\* Restricción calórica

\* Fumar (?)

\* Alcohol

\* Desconocidas

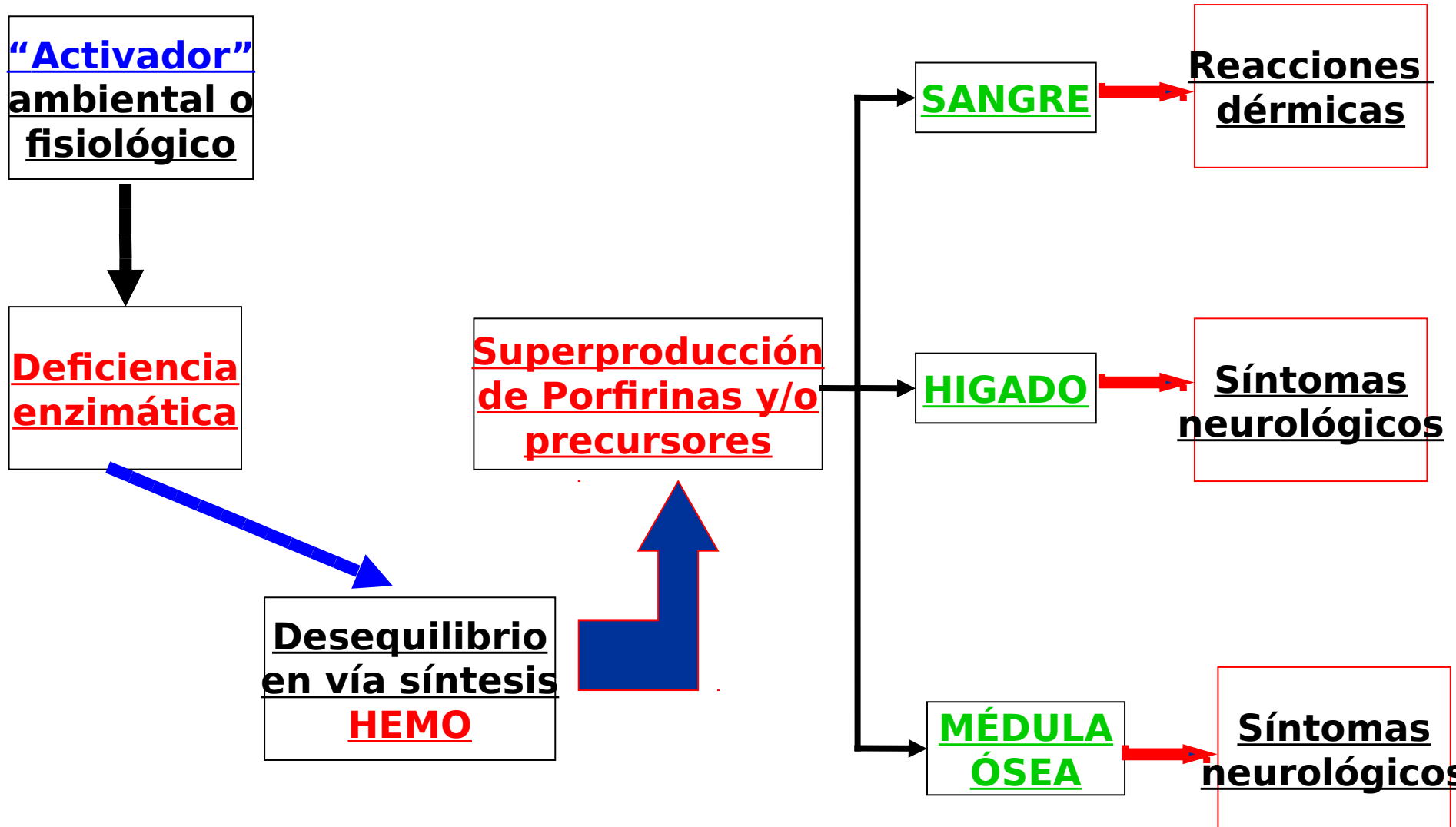
**Table 2-1: Categories of safe and unsafe drugs for porphyria\***

Harmful drugs	Safe drugs
Barbiturates	Narcotic analgesics (morphine, meperidine, codeine, etc.)
Sulfonamide antibiotics	Aspirin and acetaminophen
Many tranquilizers and sedatives (eg, meprobamate, methyprylon, glutethimide)	Phenothiazines (eg, chlorpromazine)
Griseofulvin	Penicillin and derivatives
Some anti-epilepsy drugs (phenytoin, etc.)	Chloral hydrate
Birth control pills	Streptomycin
Alcohol	Glucocorticoids
Ergots	Bromides
Metoclopramide	Insulin
Rifampin	Atropine
Diclofenac	Cimetidine
Danazol	Serotonin reuptake inhibitor (antidepressants)

\* Adapted with permission from the American Porphyria Foundation website ([www.porphyrifoundation.com](http://www.porphyrifoundation.com))



# Esquema del ataque porfírico



# SINTOMATOLOGÍA DE LAS PORFIRIAS AGUDAS

Dolor Abdominal 95 %

Vómitos 72 %

Estreñimiento  
70 %

Debilidad muscular  
68 %

Taquicardia 62 %

Síntomas mentales  
48 %

Hipertensión 45 %

Convulsiones 15 %

# Clínica

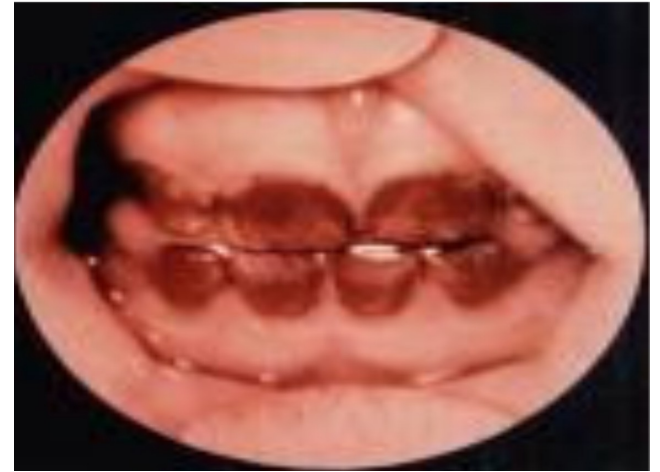










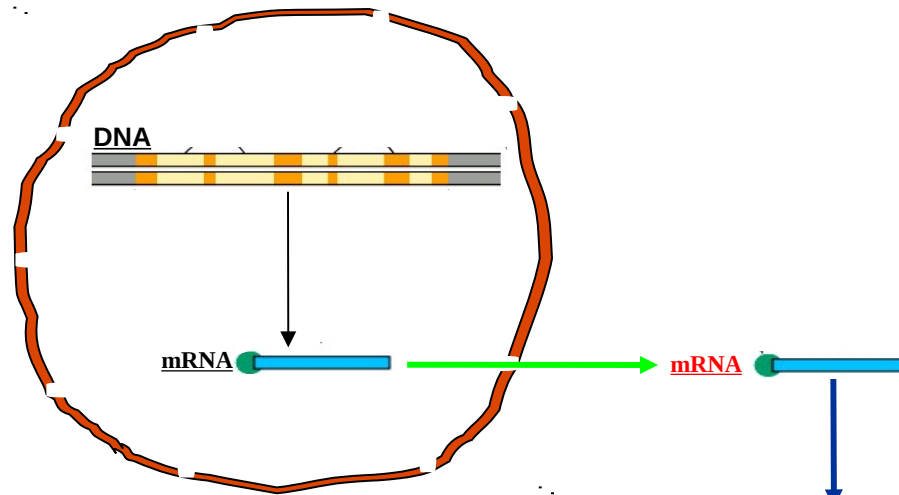






# DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS

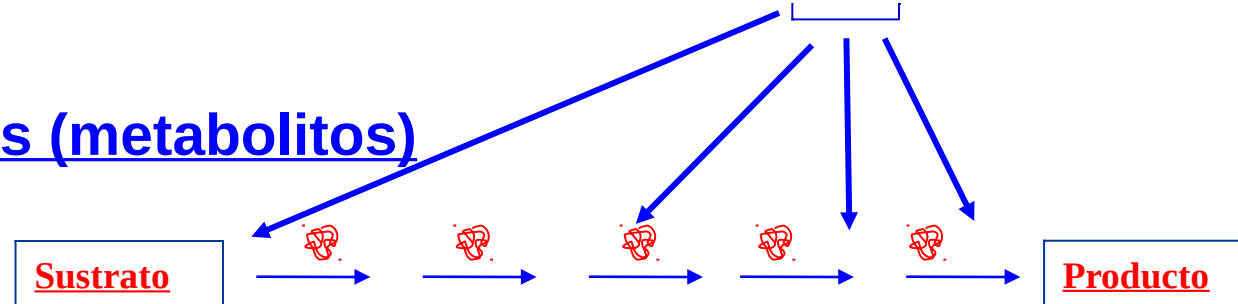
## 1. Gen



## 2. Producto génico (proteína)



## 3. Vías metabólicas (metabolitos)



# ENFOQUE DIAGNÓSTICO

**1. Sospecha clínica: síntomas neuroviscerales, anemia, fotosensibilidad que empeora con la luz solar...**

**2. Métodos de screening.**

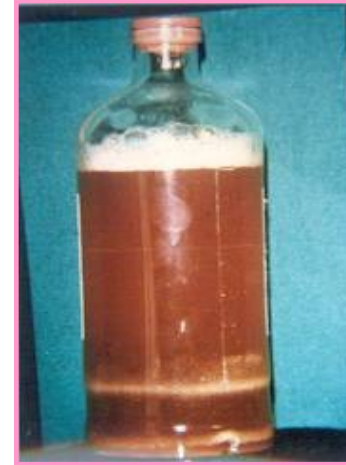
**3. Métodos de análisis.**

**a) Estudio bioquímico (Cuantificación de Porfirinas y precursores.**

**b) Estudio Enzimático (Hipoactividad).**

**c) Estudio genético. (Mutaciones).**

# Aspecto de la Orina

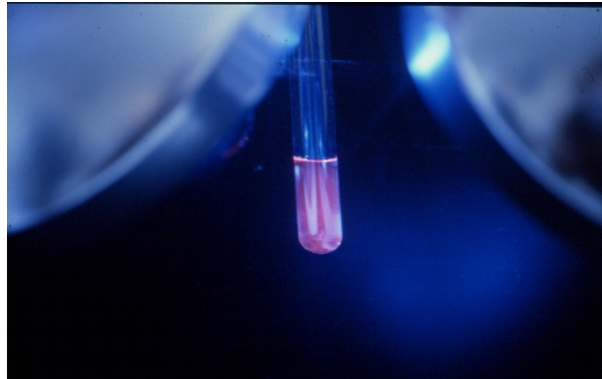


Test cualitativo: Orina aislada



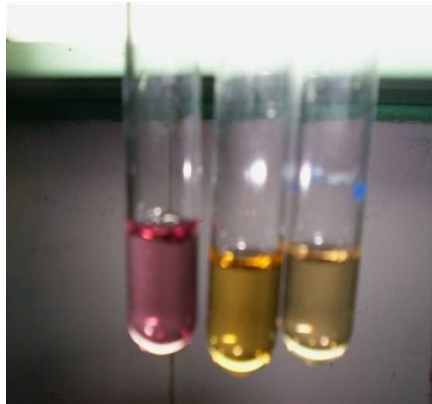
## Orina de micción aislada

### 1. Observación de la fluorescencia de la orina en lámpara de Wood (UVA 320-400 nm)



### 2. Test Hoesch:

- 1 ml de Reactivo de Ehrlich (2g de p-dimetilaminobenzaldehído en 100 mL de HCl 6N)
- 1-2 gotas orina reciente

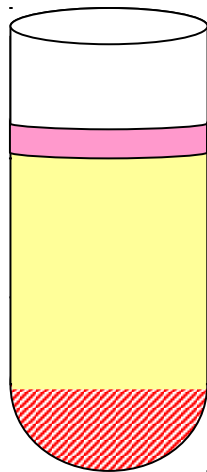
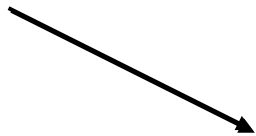


**Sangre:** EDTA o heparina de Litio protegida de la luz

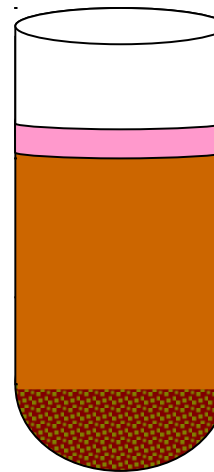
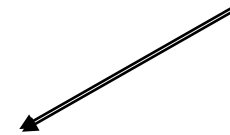
Extracción con solv. orgánicos (alcohol amílico) en medio ácido: Presencia fluorescencia.

**Heces:** 5-10 gr de peso húmedo protegida de la luz.

Extracción con solv. orgánicos (dietiléter) en medio ácido: Presencia fluorescencia.

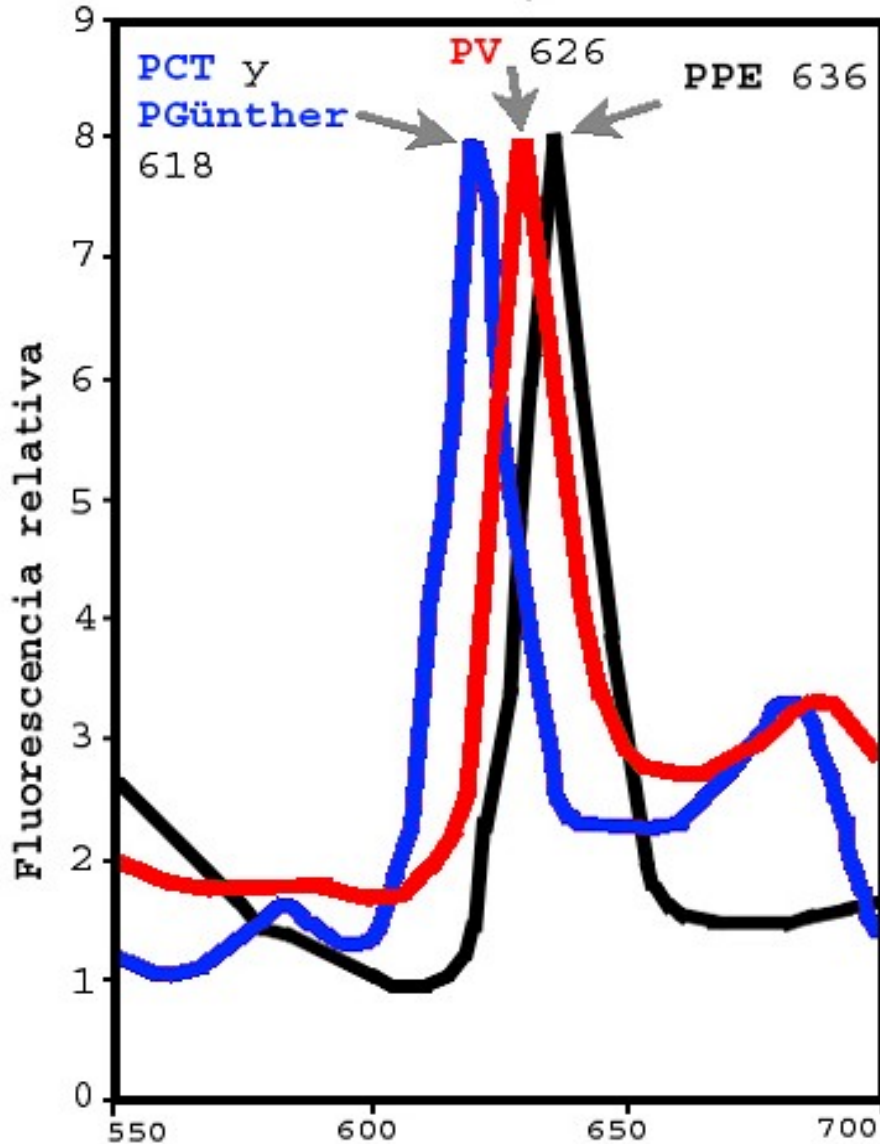


**Sangre**



**Heces**

# Plasma: Barrido Espectrofluorimétrico



**Muestra:**

**Dilución del plasma en  
PBS pH 7.40**

**Excitación 405 nm**

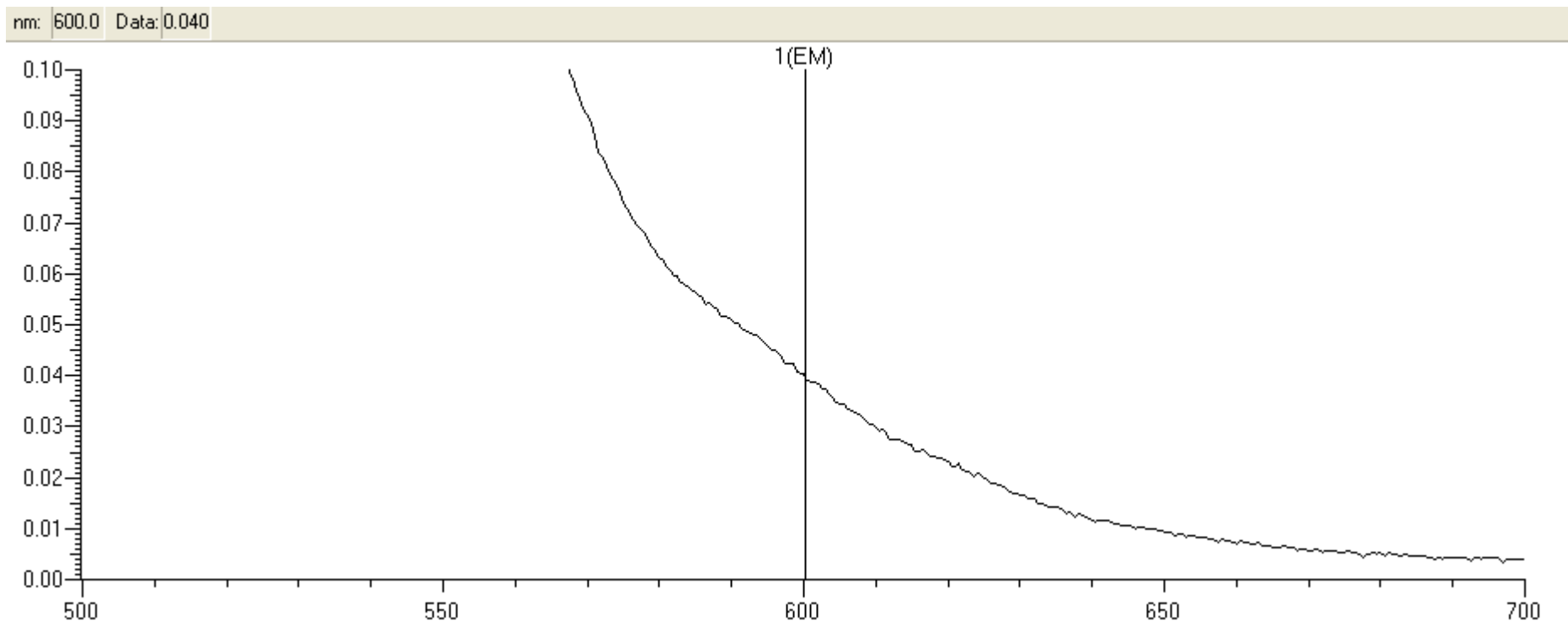
**Emisión 550 a 700 nm**

# Barrido Espectrofluorimétrico

Dilución del plasma en PBS pH:7.40

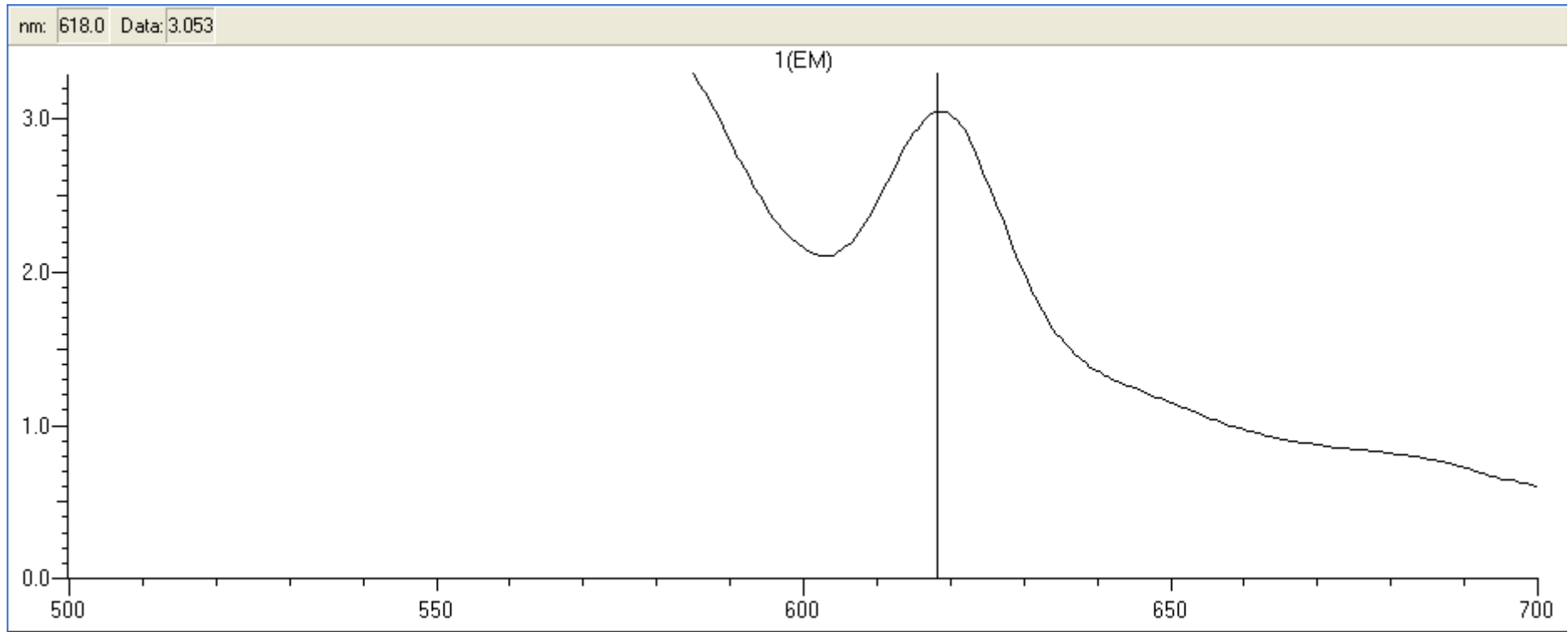
Excitación: 405 nm

Emisión: 550 a 700 nm



# Porfiria Cutánea Tarda

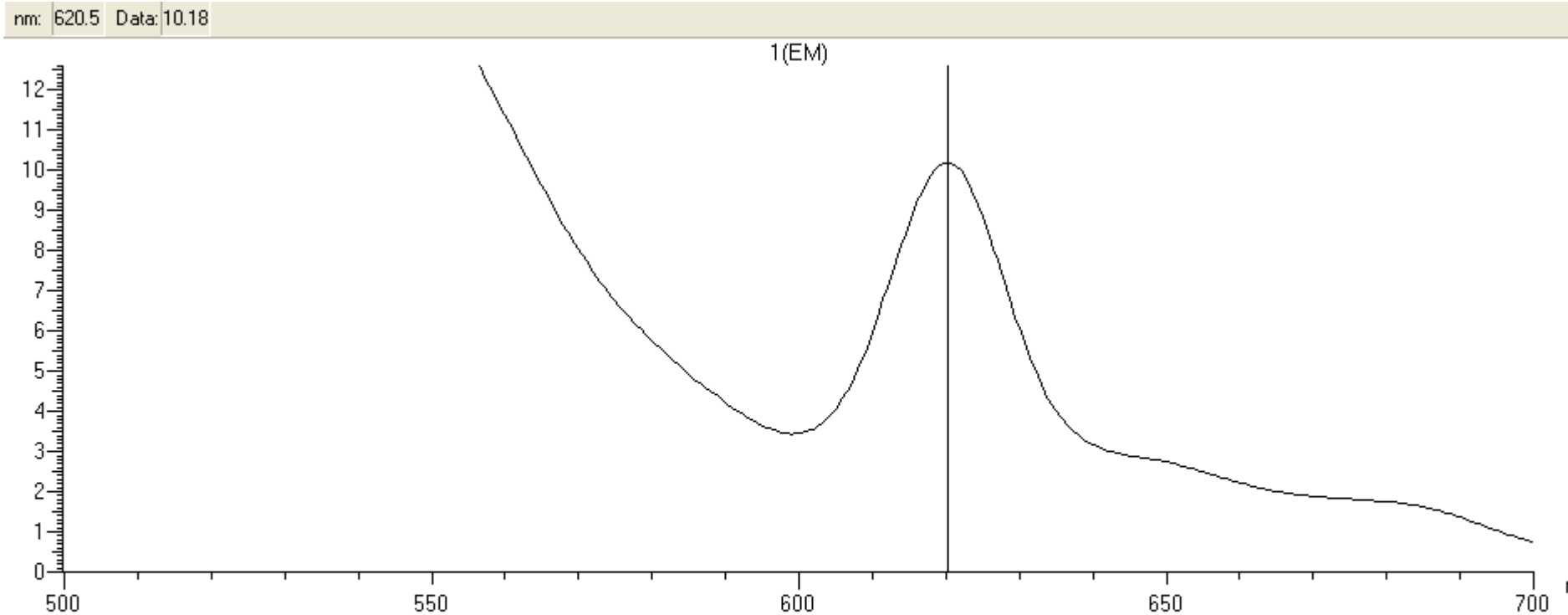
Emisión: 618-619 nm





# Porfiria aguda intermitente

**Emisión: 620-621 nm**

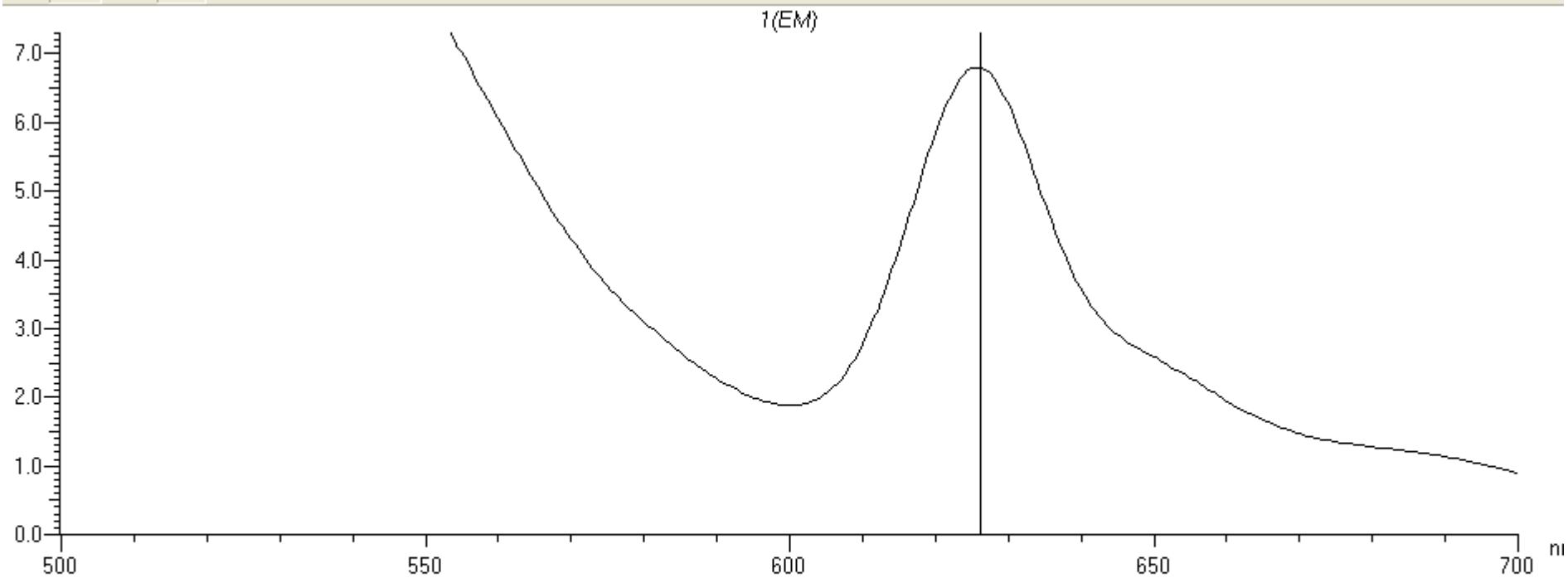


No.	Start(nm)	Apex(nm)	End(nm)	Height(Data)	Valley(nm)	Valley(Data)
1	500.0	500.0	599.0	33.29	599.0	3.441
2	599.0	620.0	700.0	10.19	700.0	0.748

# Porfiria variegata

**Emisión: 626 nm**

nm: 626.0 Data: 6.803



1(EM)

No.	Start(nm)	Apex(nm)	End(nm)	Height(Data)	Valley(nm)	Valley(Data)
1	500.0	500.0	599.5	18.78	599.5	1.881
2	599.5	626.0	700.0	6.803	700.0	0.888

# ENFOQUE DIAGNÓSTICO

**1. Sospecha clínica: síntomas neuroviscerales, anemia, fotosensibilidad que empeora con la luz solar...**

**2. Métodos de screening.**

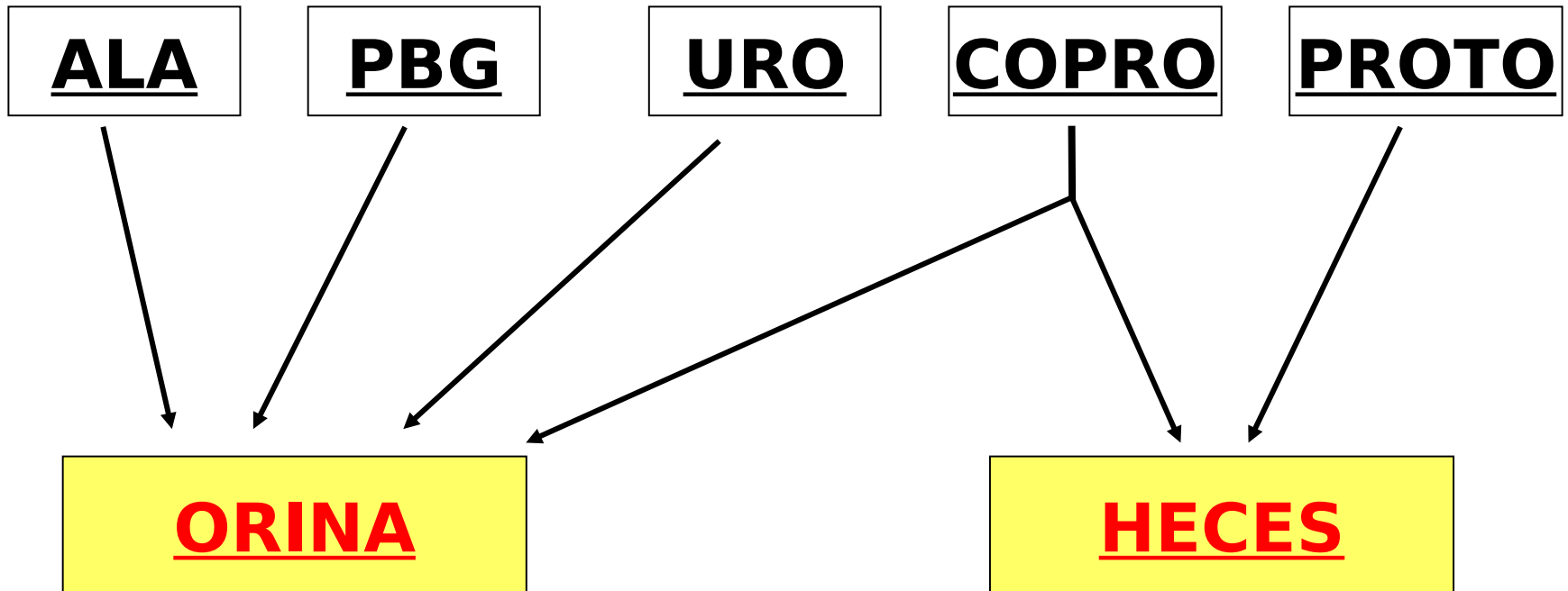
**3. Métodos de análisis.**

**a) Estudio bioquímico (Cuantificación de Porfirinas y precursores.**

**b) Estudio Enzimático (Hipoactividad).**

**c) Estudio genético. (Mutaciones).**

# Ruta de excreción de las Porfirinas



# Estudio Bioquímico de las Porfirias

## Métodos cuantitativos.

a) Precusores (ALA/PBG). Orina por Met. cromatográficos.

b) Porfirinas totales/fraccionadas.

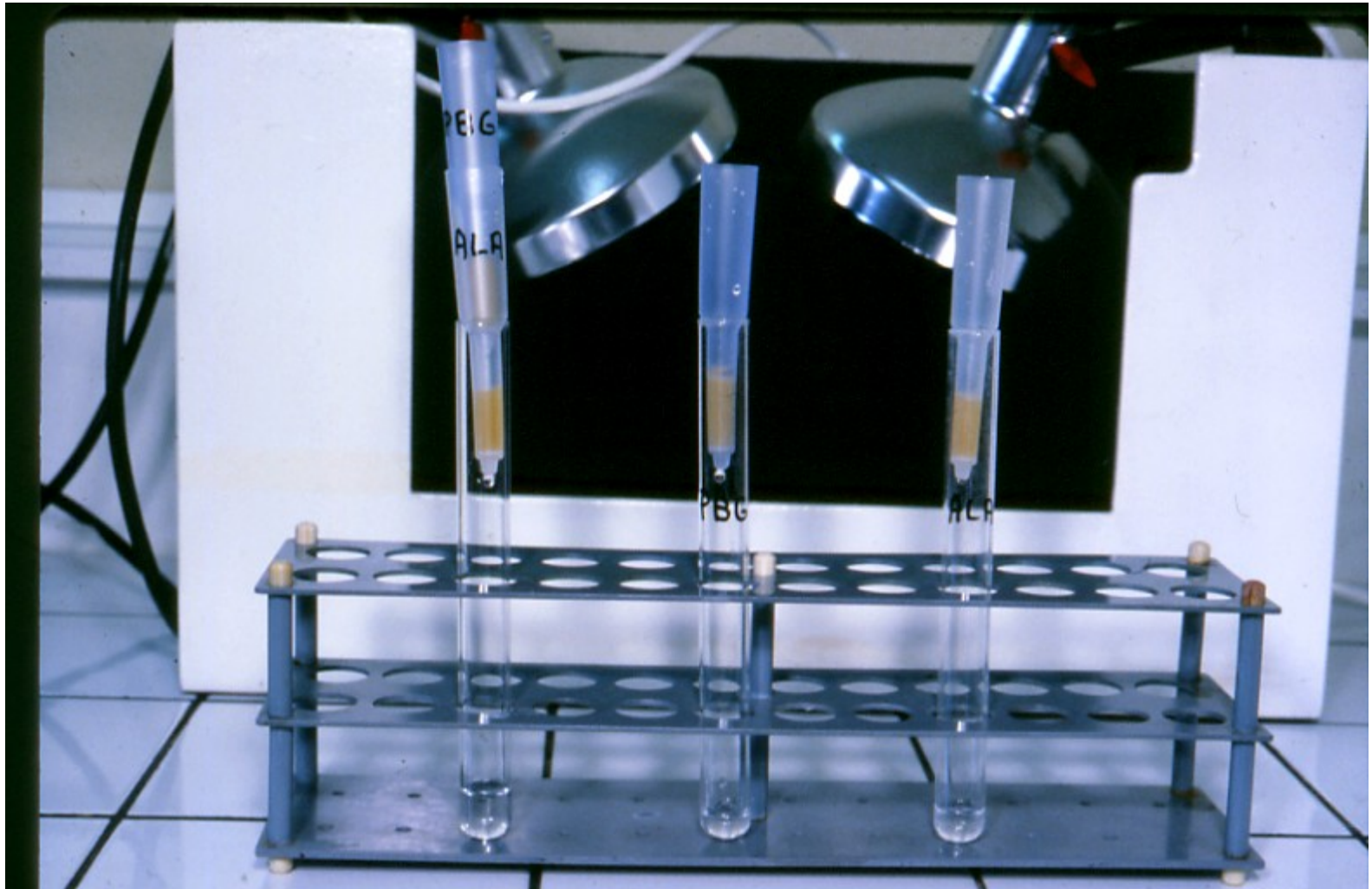
\* Orina: Cromatografía en capa fina, HPLC (detección fluorescencia)  
Electroforesis capilar.

\* Plasma: Met. Fluorimétricos, HPLC (detección fluorescencia)

\* Eritrocitos: Met. Fluorimétricos, HPLC (detec. fluorescencia)

\* Heces: Cromatografía en capa fina, Met. Fluorimétricos,  
HPLC (detec. fluorescencia).

# Determinación de ALA y PBG

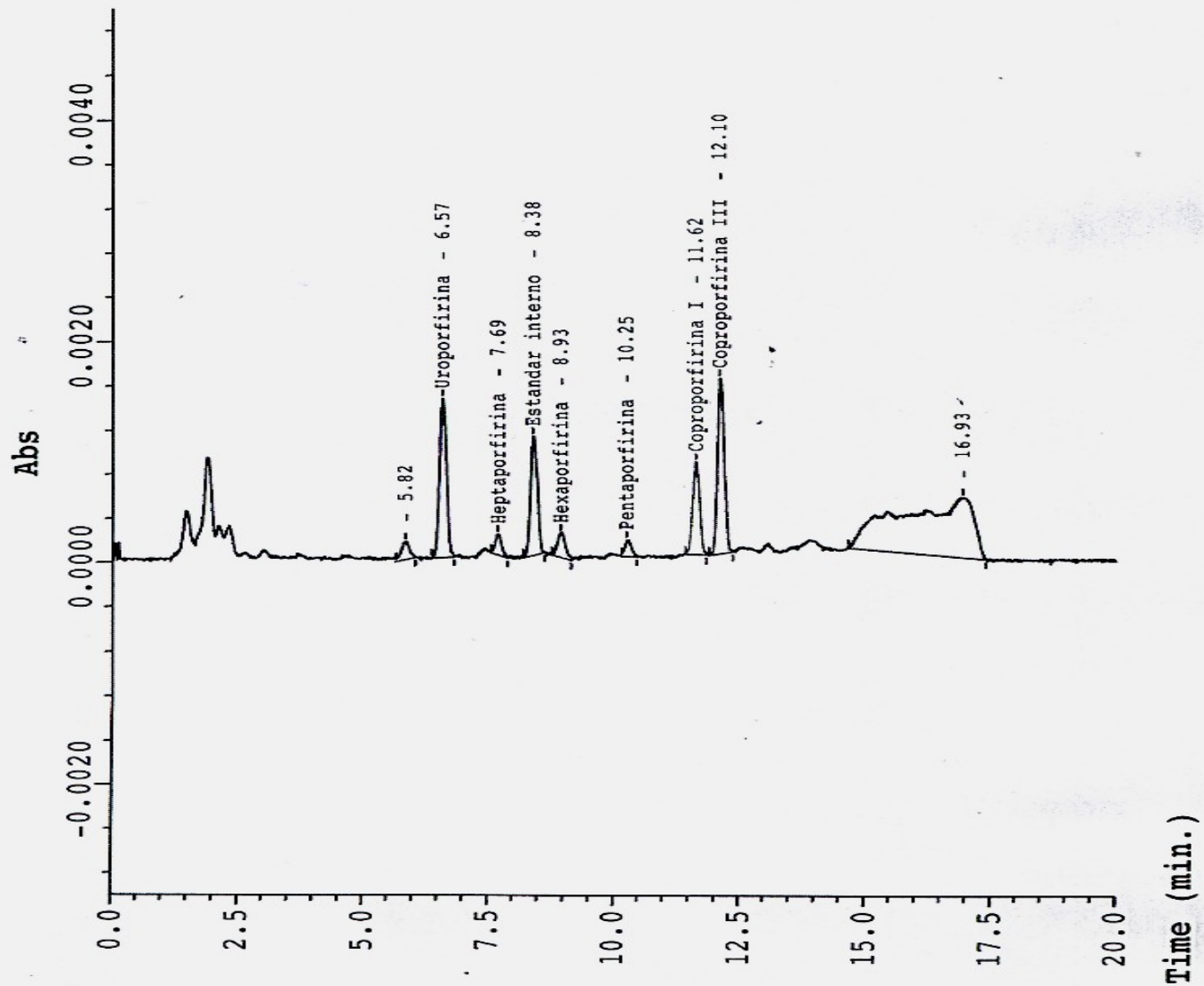


# Determinación de Porfirinas mediante HPLC



# Cromatograma Calibrador Orina

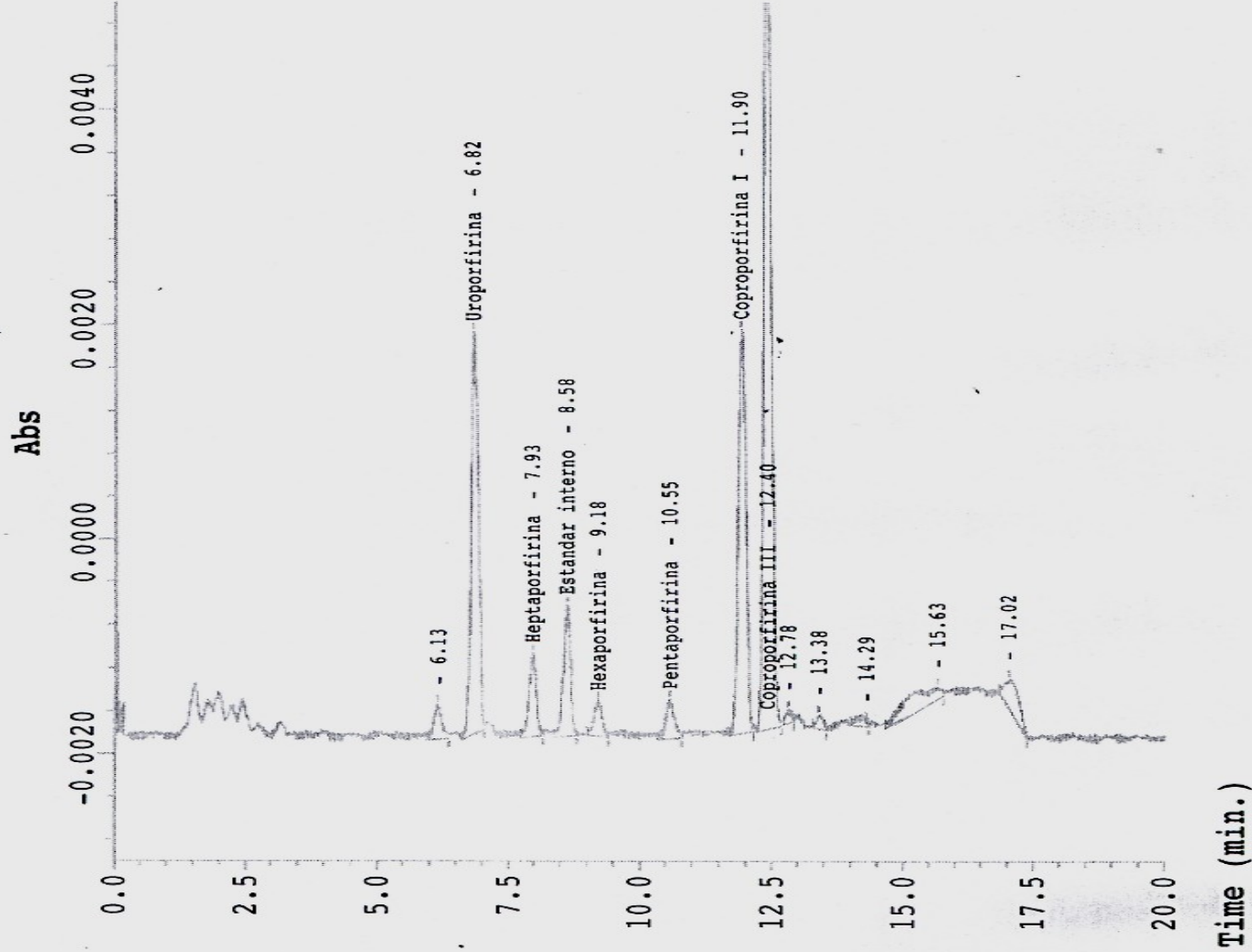
Analysis comments:





# Cromatograma Control de Orina

Analysis comments:

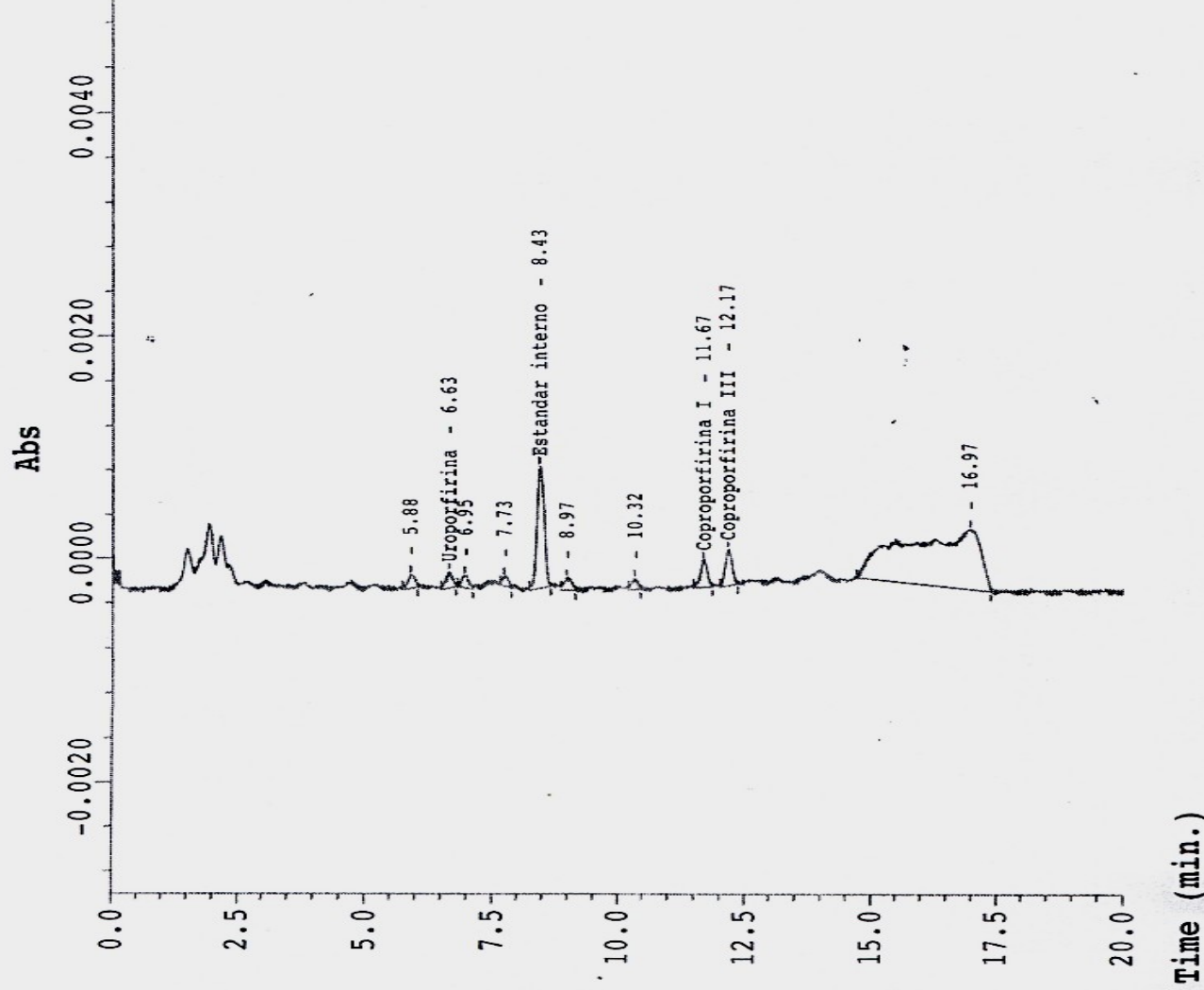


# Cromatograma orina Normal

\*Values outside of expected ranges

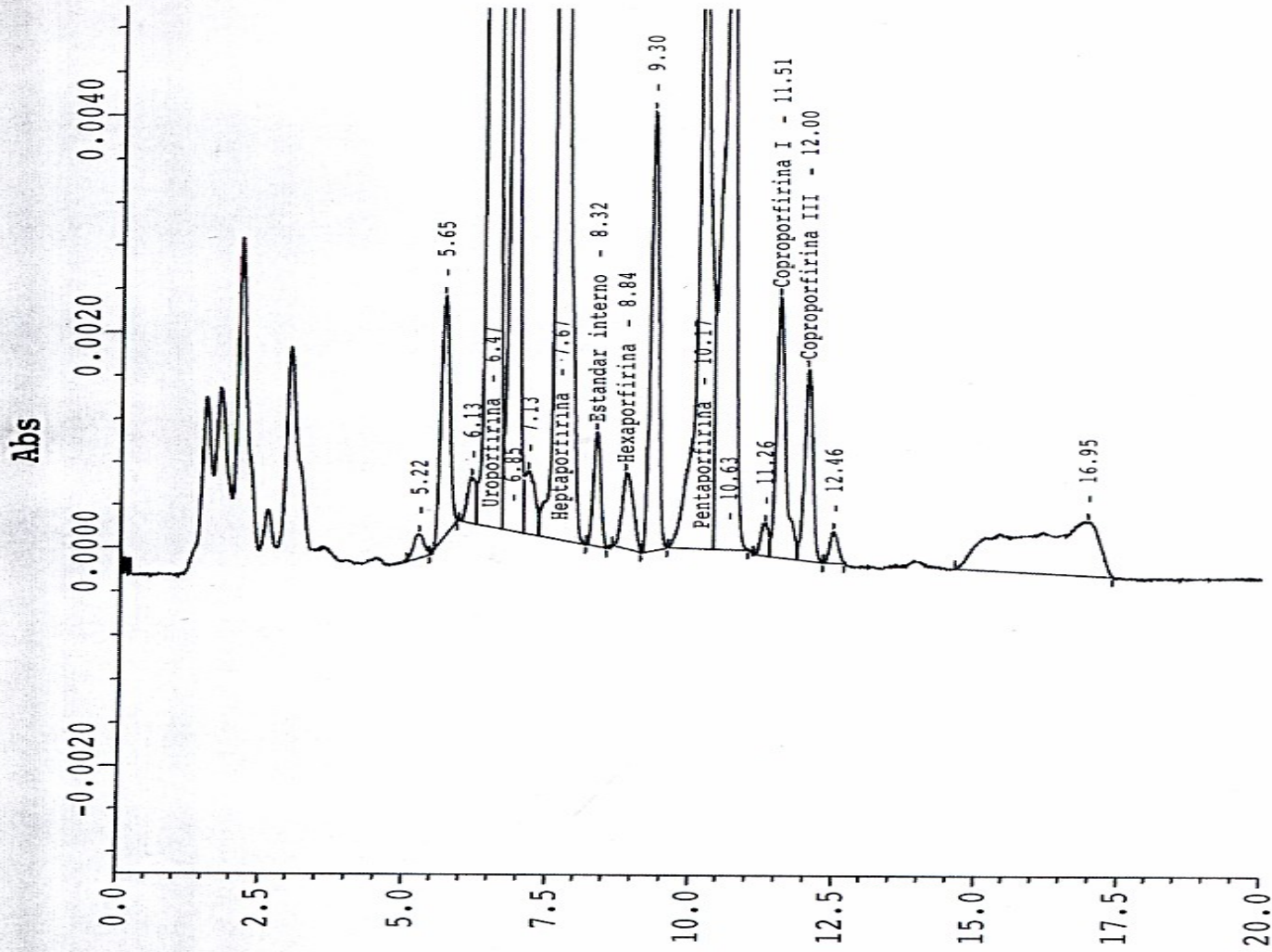
Analysis comments:

Control - not all components were found



# Cromatograma Orina P.C.T.

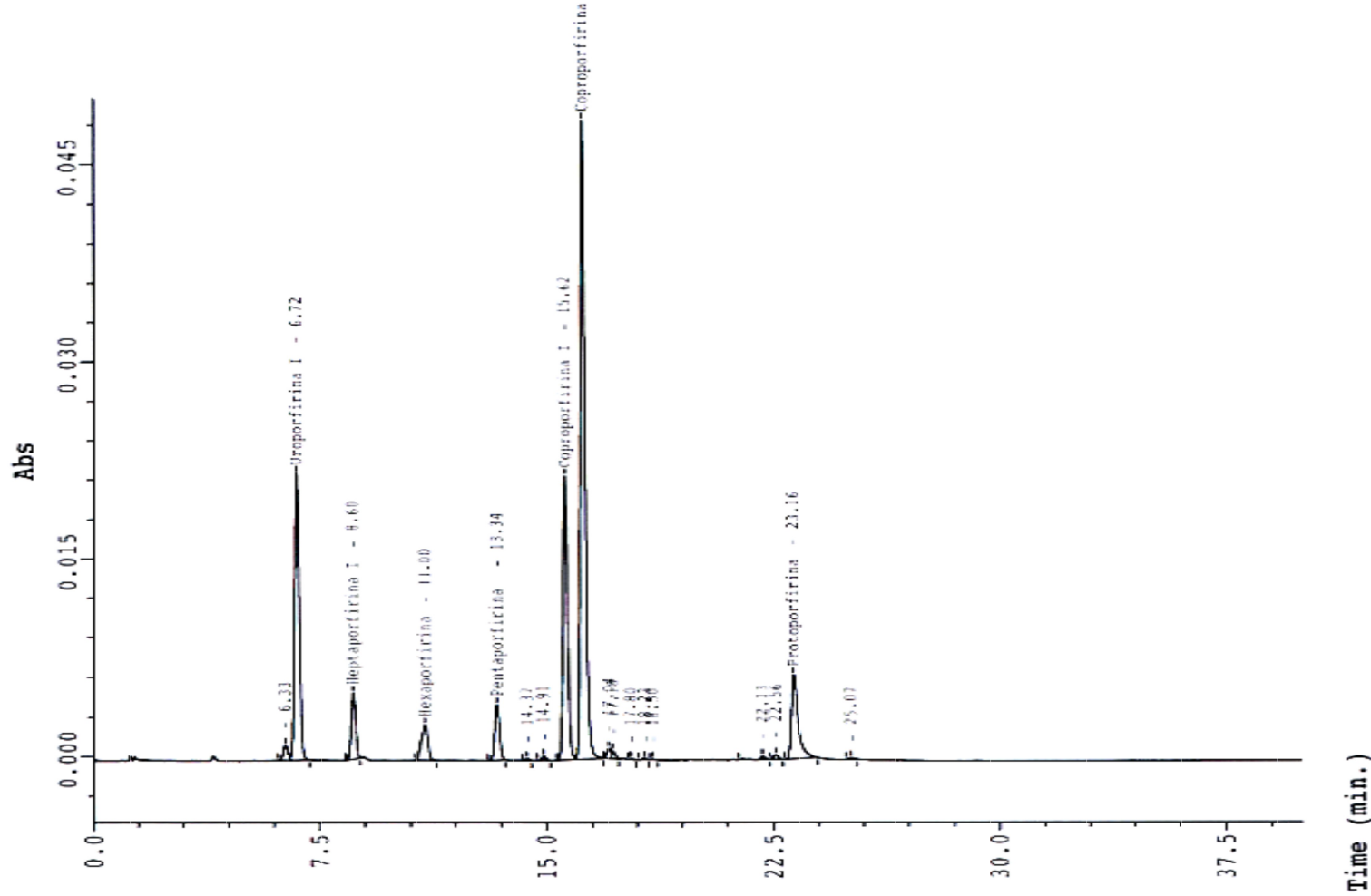
HORMONAS - Run #: 281 Injection #: 723 PATIENT REPORT 06/02/09 10:35



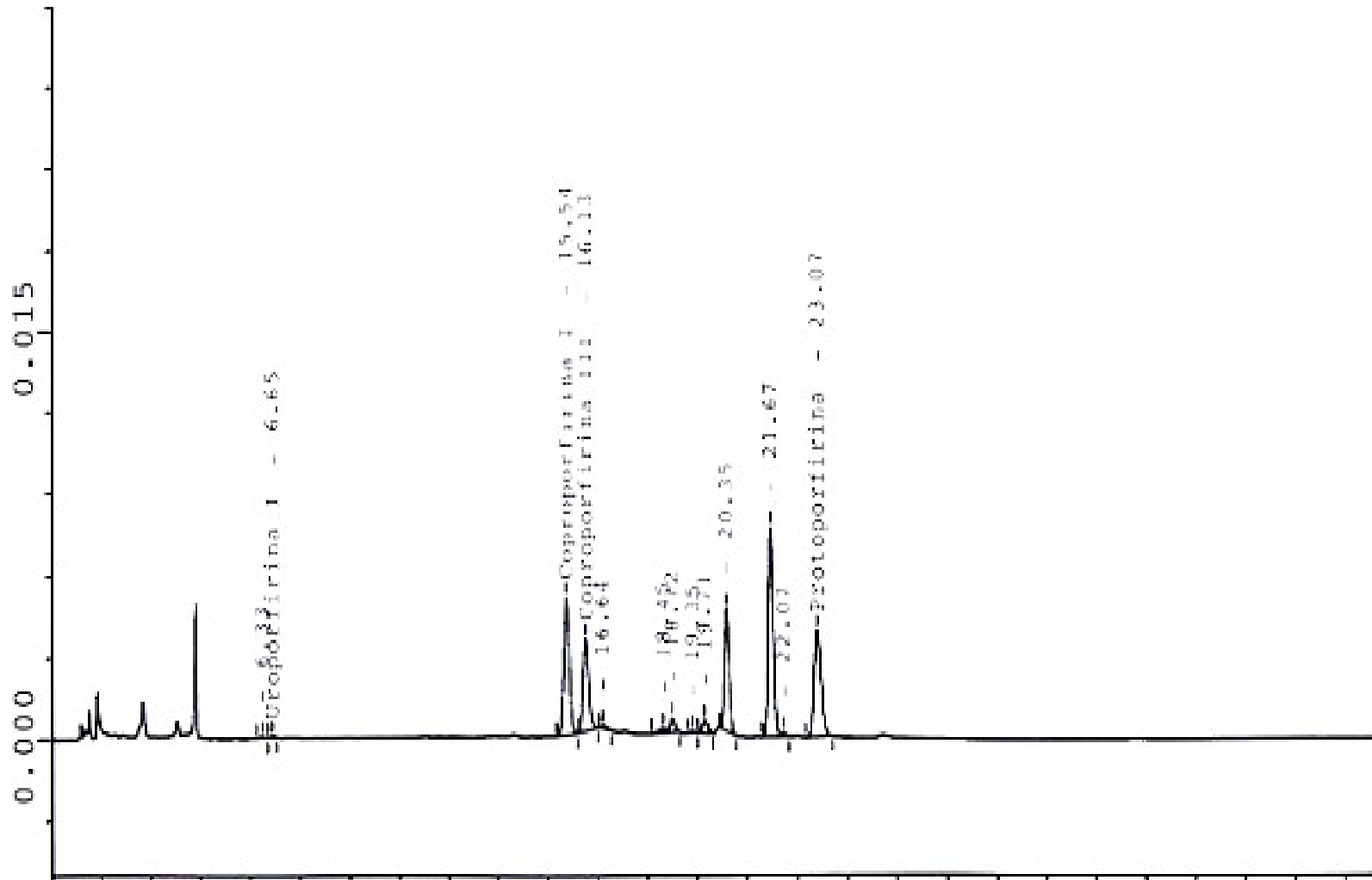
Time (min.)

# Cromatograma Control de Heces

NUMEROUS = KWH #: 433 INJECTION #: 1130 PATHWAY: 04/14/07 10:10

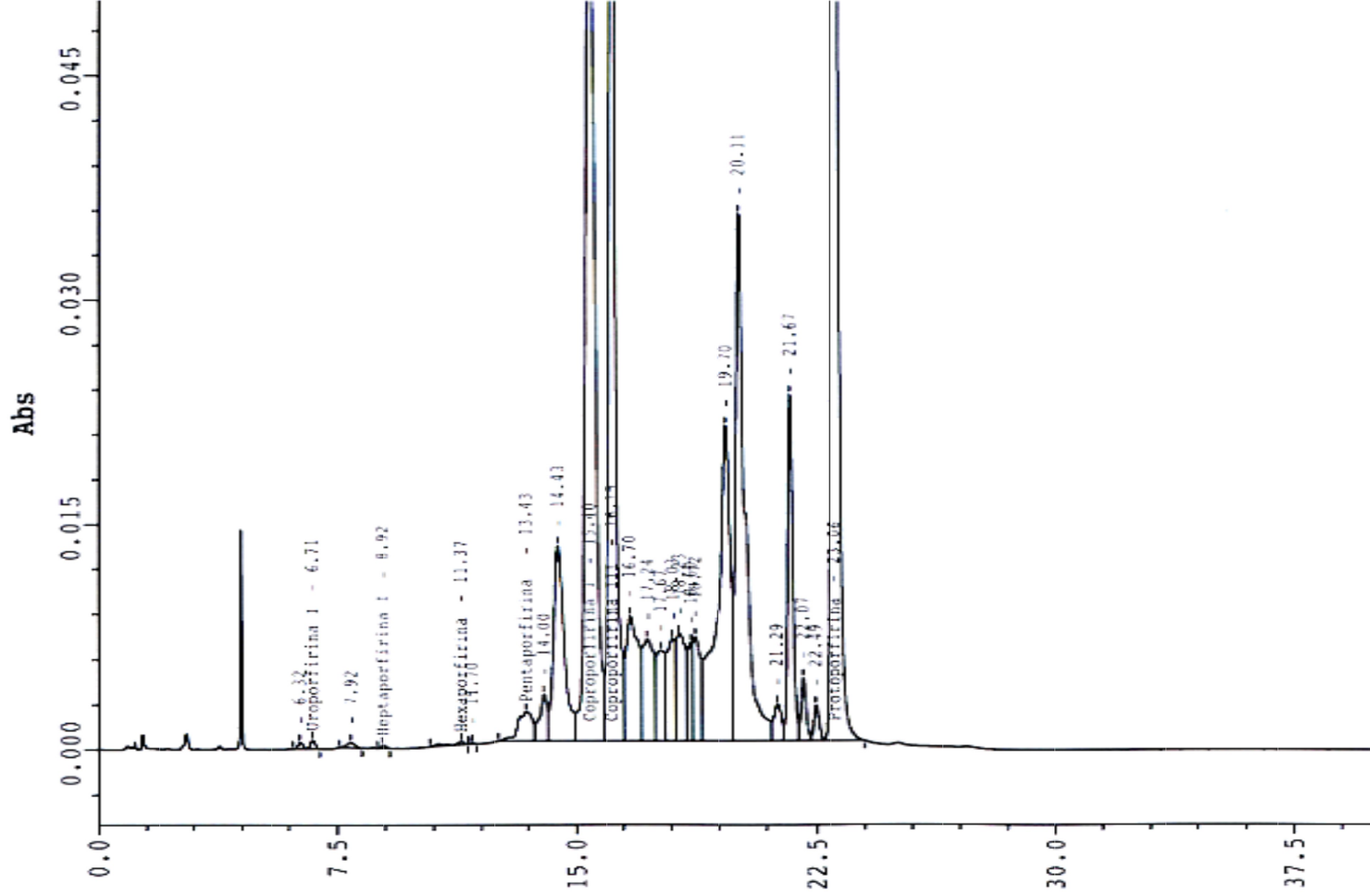


# Cromatograma de heces normal

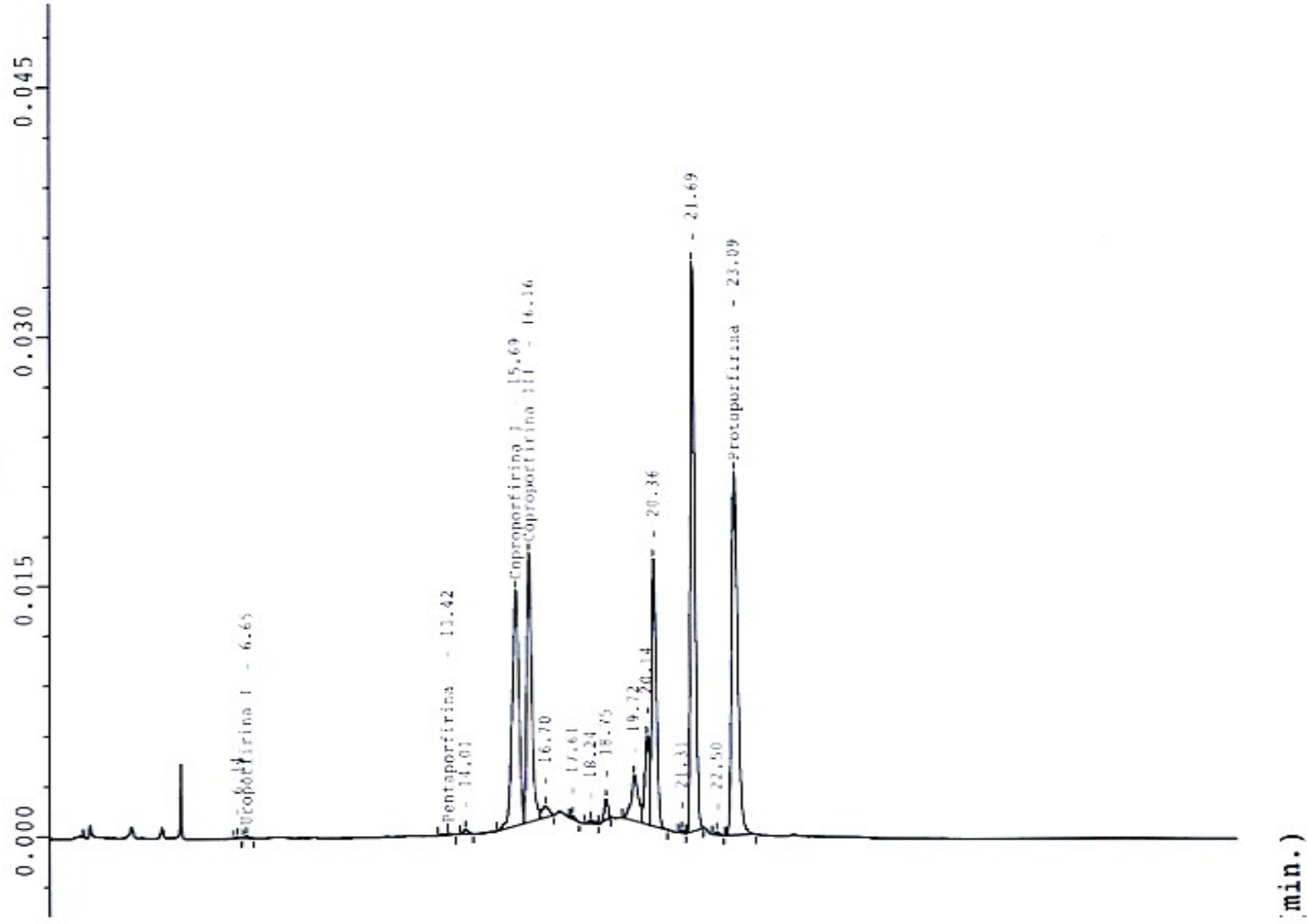


# Cromatograma P. variegata

HORMONAS - Run #: 454 Injection #: 1134 PATIENT REPORT 02/12/09



# Cromatograma P. cutánea tarda



# Niveles de Precursores/Porfirinas

<u>Enferm.</u>	<u>Excreción urinaria</u>				<u>Excreción fecal</u>			<u>Sangre</u>	
	<u>ALA</u>	<u>PBG</u>	<u>UP</u>	<u>CP</u>	<u>UP</u>	<u>CP</u>	<u>PP</u>	<u>CP</u>	<u>PP</u>
<u>PBG-D.</u> <u>DOSS</u>	+++	+∅						+∅	+∅
<u>P.A.I.</u>	++	+++	++	+∅	±				
<u>C.P.H.</u>	+∅	+∅		+++	+∅	±	±		
<u>P.V.</u>	+∅	+∅	+∅	+∅	+∅	++	+++		
<u>P.C.T.</u>			+++	±	+∅	++	±		
<u>P.E.C.</u> <u>GUNTHER.</u>			+++	+++	+++	++	±	±	+++
<u>P.P.E.</u>						±	++	±	+++
<u>Int. Pb.</u>	++			±		±			++



# Estudio de las actividades enzimáticas

	<b>ENZIMA</b>	<b>MUESTRA</b>	<b>ACTIVIDAD</b>
<b><u>P. DOSS</u></b>	<b><u>ALA-dehidratasa</u></b>	<b><u>Eritrocitos</u></b>	<b><u>&lt; 5% (50%)</u></b>
<b><u>PAI</u></b>	<b><u>PBG-deaminasa</u></b>	<b><u>Eritrocitos, Hepatocitos</u></b>	<b><u>&lt; 50%</u></b>
<b><u>PEC</u></b>	<b><u>UPOG-sintasa</u></b>	<b><u>Eritrocitos</u></b>	<b><u>&lt; 10% (50%)</u></b>
<b><u>PCT</u></b>	<b><u>UPOG-descarbox.</u></b>	<b><u>Eritrocitos, Hepatocitos</u></b>	<b><u>10 a 50%</u></b>
<b><u>CPH</u></b>	<b><u>CPOG-oxidasa</u></b>	<b><u>Linfocitos, Fibroblastos</u></b>	<b><u>&lt; 10% (50%)</u></b>
<b><u>PV</u></b>	<b><u>PPOG-oxidasa</u></b>	<b><u>Linfocitos, Fibroblastos</u></b>	<b><u>10 a 50%</u></b>
<b><u>PPE</u></b>	<b><u>Ferroquelatasa</u></b>	<b><u>Linfocitos</u></b>	<b><u>20 a 50%</u></b>

# Estudio molecular de las Porfirias

<b><u>P. DOSS</u></b>	<b><u>ALA-dehidratasa</u></b>	<b><u>9q33.1</u></b>	<b><u>16 kb (13 exones)</u></b>	<b><u>11 mut.</u></b>
<b><u>PAI</u></b>	<b><u>PBG-deaminasa</u></b>	<b><u>11q23.3</u></b>	<b><u>10 kb (15 exones)</u></b>	<b><u>274 mut.</u></b>
<b><u>PEC</u></b>	<b><u>UPOG-sintasa</u></b>	<b><u>10q25-26</u></b>	<b><u>34 Kb (10 exones)</u></b>	<b><u>36 mut.</u></b>
<b><u>PCT</u></b>	<b><u>UPOG-descarbox.</u></b>	<b><u>1p34</u></b>	<b><u>3.6 kb (10 exones)</u></b>	<b><u>70 mut.</u></b>
<b><u>CPH</u></b>	<b><u>CPOG-oxidasa</u></b>	<b><u>3q12</u></b>	<b><u>14 kb (7 exones)</u></b>	<b><u>43 mut.</u></b>
<b><u>PV</u></b>	<b><u>PPOG-oxidasa</u></b>	<b><u>1q22</u></b>	<b><u>5.5 kb (13 exones)</u></b>	<b><u>131 mut.</u></b>
<b><u>PPE</u></b>	<b><u>Ferroquelatasa</u></b>	<b><u>18q21.4</u></b>	<b><u>45kb (11 exones)</u></b>	<b><u>90 mut.</u></b>

**SOSPECHA PORFIRIA AGUDA**

**Test Hoesch (PBG)**

**NEGATIVO**

**PAI, CPH, PV (excluidas)**

**PBG y ALA en orina**

**Ambos normales**

**Excluidas Porfirias**

**ALA increm.  
PBG normal**

**Def. ALA-dehidratasa  
(ver causas)**

**Porfiria confirmada  
Iniciar tratamiento**

**Estudio mutaciones**

**Intoxic. Plomo,  
Tirosinemia Tipo I  
Otras causas**

**POSITIVO**

**PAI, CPH, PV (confirm.)**

**Tratamiento**

**ALA, PBG, Porfirinas (orina)  
Porfirinas (sangre)  
Porfirinas (heces)  
PBG-deaminasa eritrocitaria**

**PAI confirmada  
Mutación PBG-d**

**CPH confirmada  
Mutación CPO**

**PV confirmada  
Mutación PPO**

Dolores neuroviscerales con/sin lesiones dérmicas

Urticaria o eritema inducido por el sol

Lesiones en la piel con ampollas

PBG y ALA en orina

Porfirinas en sangre  
Protoporfirina

Porfirinas en Sangre y Orina

Normal

Aumentado

Normal

Aumentada

Normal

Aumentado

Excluye porfiria como causa aguda

Medir PBG-deaminasa y Porfirinas en heces

Excluye PPE  
Ver otras Porfirias Cutáneas

PPE confirmada

Medir Porfirinas en Heces

Interpretar resultados en Sangre, Orina y Heces

Medir Porfirinas en heces  
PV, CPH

PAI, PBG-D  
PV, CPH

Estudio de Porfirinas en Orina y Heces

Si son normales se descarta Porfiria

PCT, PV, CPH, PEC

# Prevención en las Porfirias

**1. Conocimiento de ser “portador” de enfermedad.**

**2. Información:**

**Factores desencadenantes.**

**Listado de fármacos permitidos.**

**3. Porfirias que cursan con fotosensibilidad.**

**Evitar exposición (prendas, cremas, gafas).**

**4. Práctica de ejercicio o deporte.**

**5. Nutrición.**

**Dieta hipocalórica o ayuno (factores desencadenantes)**

**Dieta variada y equilibrada: bajo contenido en grasas**

# Tratamiento de las Porfirias

## I. Porfirias Agudas

- \* Eliminación factor desencadenante.
- \* Terapia adecuada para el dolor (clorpromazina).
- \* Infusión venosa Glucosa.
- \* Infusión hemo-arginato (**Normosang®**)
- \* Administración terapia náuseas o vómitos.

## II. Porfirias no agudas

### a) Porfirias eritropoyéticas

Transfusiones, Transplante médula ósea  
Esplenectomía.

Administración de carbón activado.

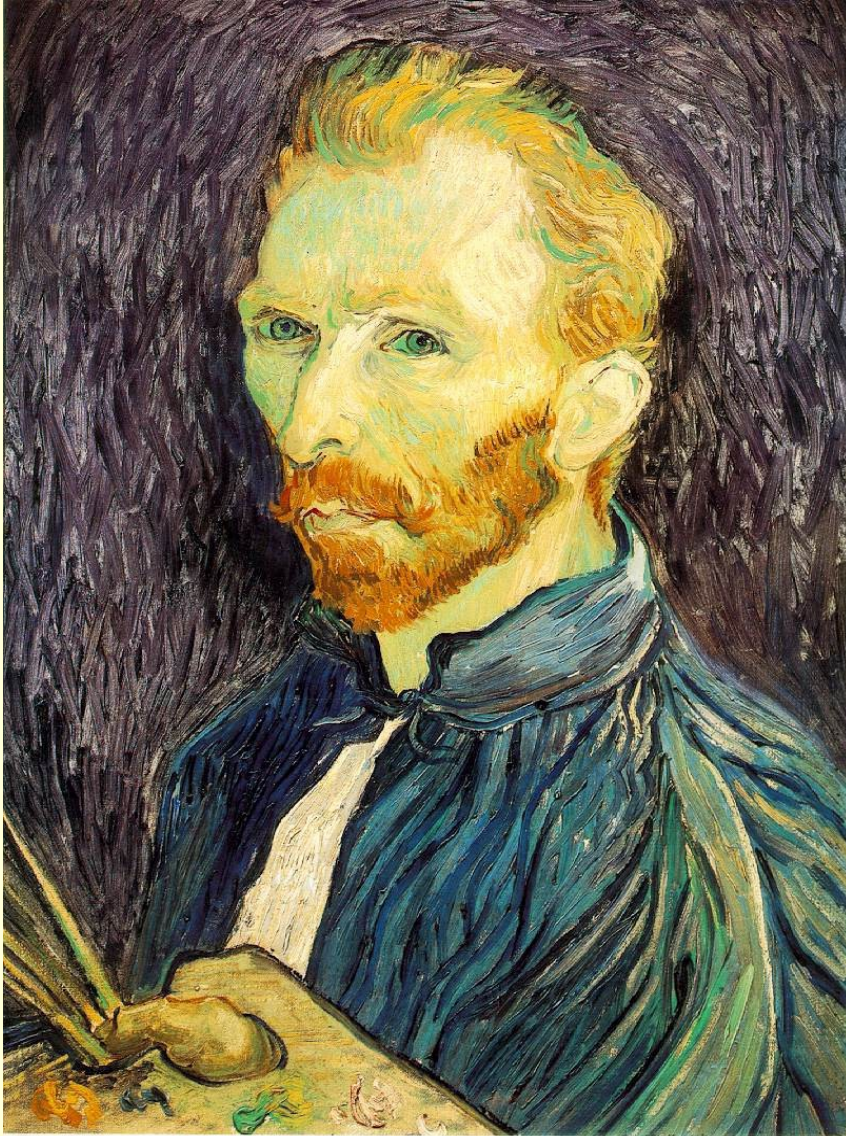
Evitar luz solar (cremas), Betacarotenos.

### b) Porfirias hepáticas

Corregir alteraciones iones, Sangrías.

Aporte H. de C. y hemo-arginato.

Transplante hepático, Analgésicos.



Vincent Van  
Gogh  
1853-1890

*Self-Portrait*, September 1889,  
Saint-Remy





**Muchas  
gracias**

HOSPITAL UNIVERSITARIO  
Virgen del Rocio