



HOSPITALES UNIVERSITARIOS

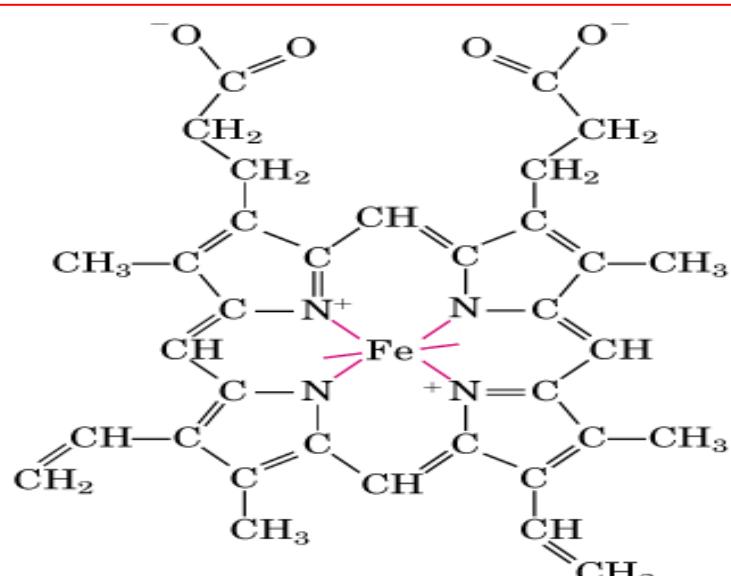
Virgen del Rocío

Porfirias

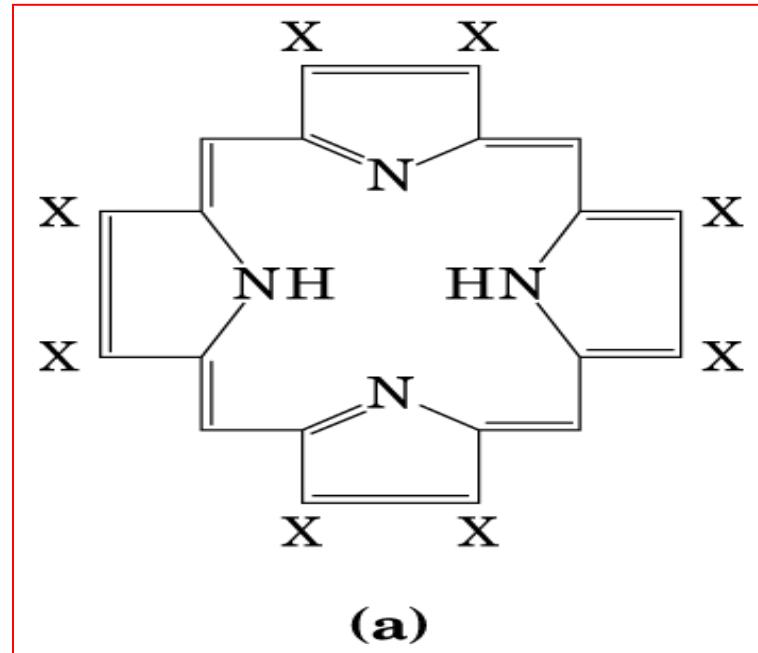
Esther Fernández B.I.R. A.CI.
Dr. Luis M. Jiménez Jiménez
Unidad de Metabolopatías

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**.



(a)

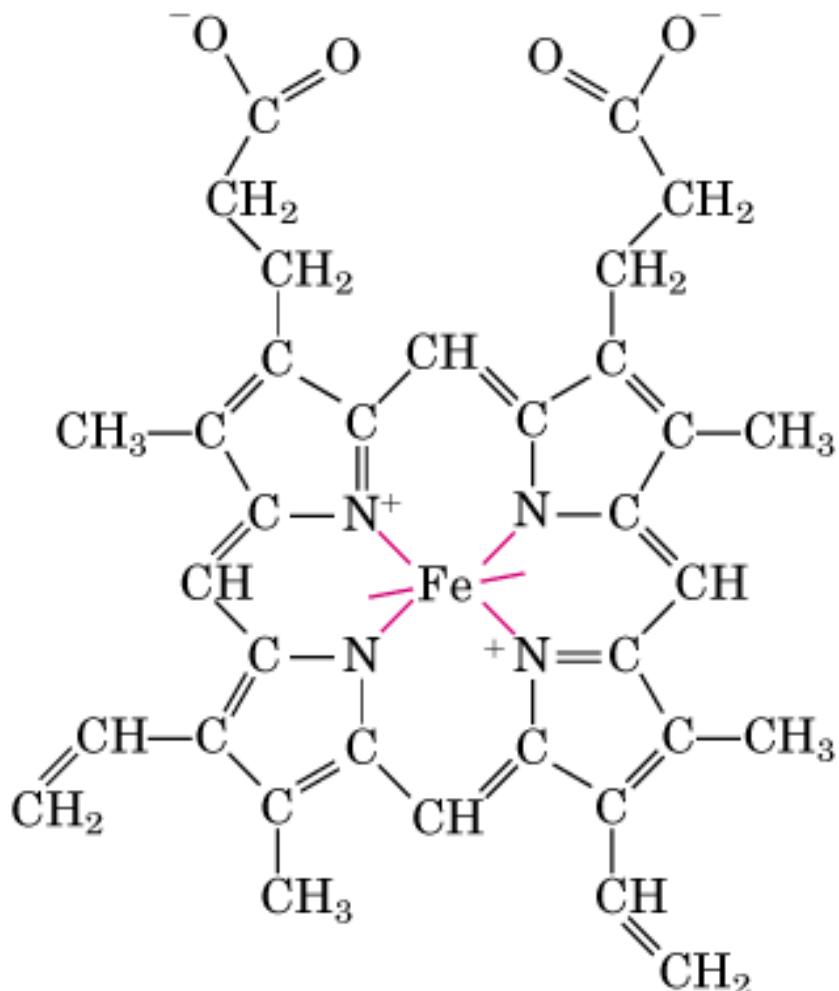


(a)

GRUPO HEMO

GRUPO

El Grupo Hemo



(a)

Biosíntesis.

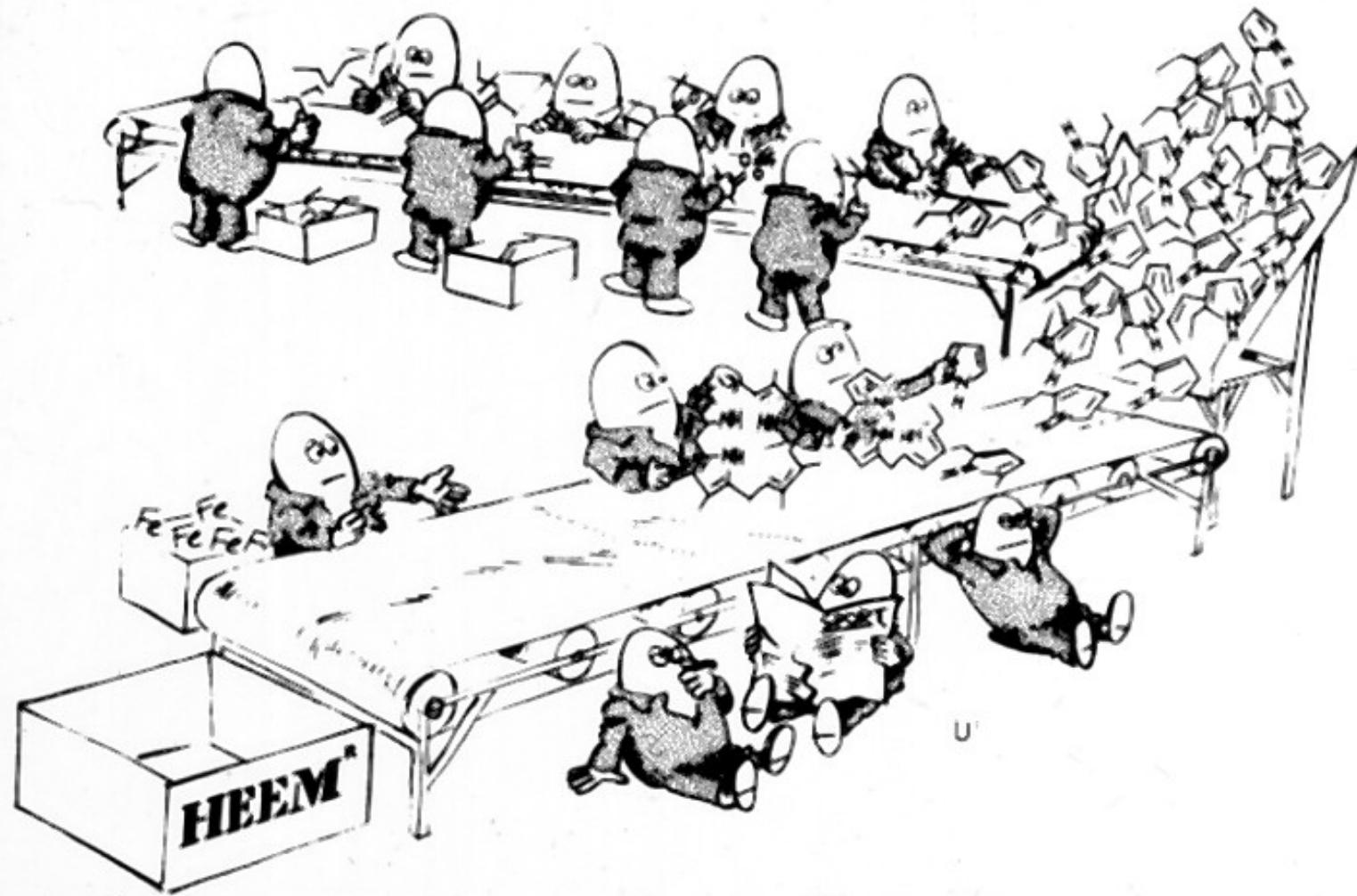
- 1. Tejido eritroide: 85%**
- 2. Hígado: 14%**
- 3. Otras células: 1%**

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

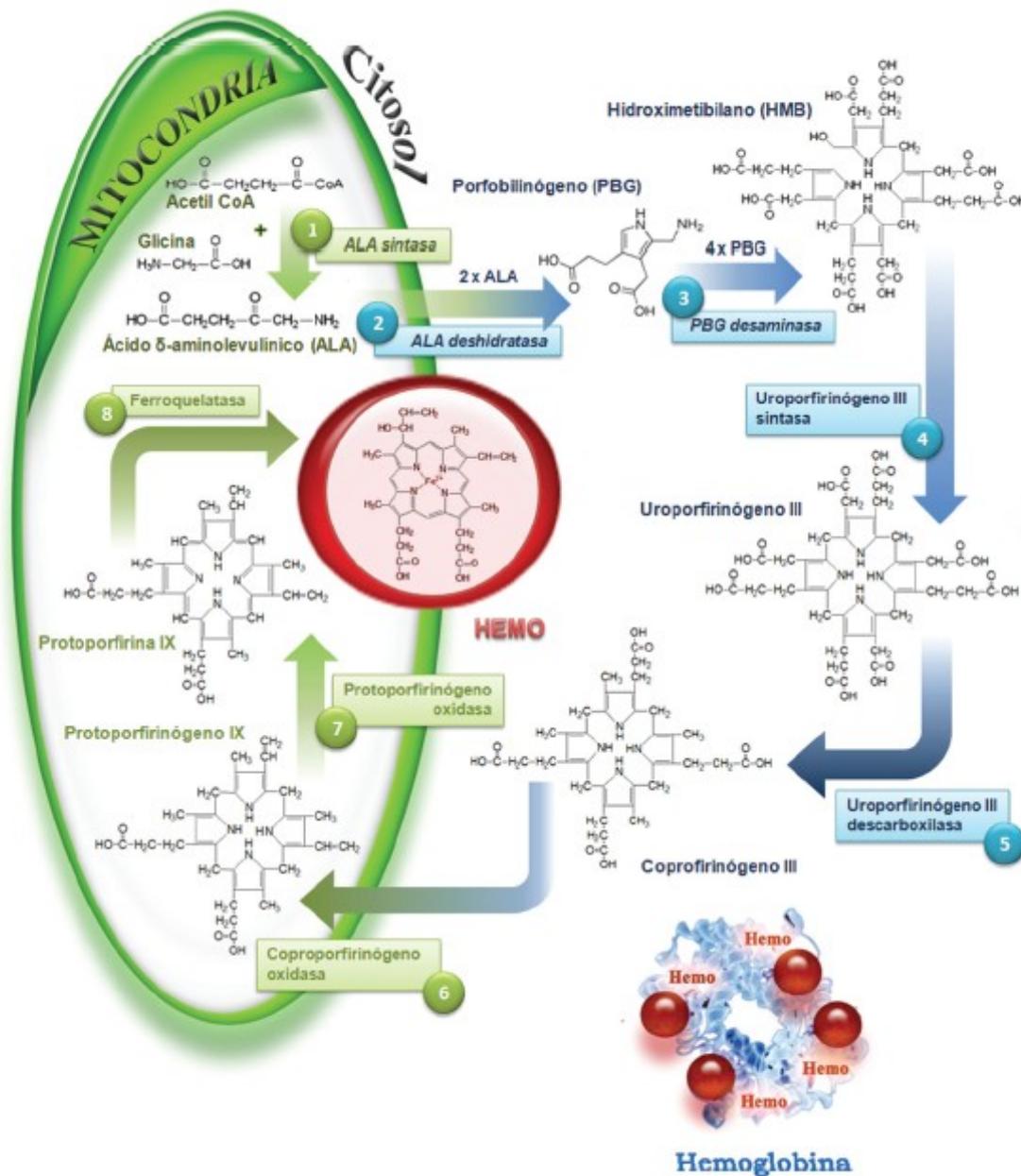
HEMOPROTEÍNAS

- 1. Transporte de oxígeno:** Hb, Mioglobina
- 2. Transporte de electrones:** Citocromos mitocondriales
- 3. Oxidaciones de función mixta:** Citocromo P450
- 4. Descomposición de H₂O₂:** Catalasa
- 5. Activación de H₂O₂:** Peroxidasa
- 6. Oxidación del Trp:** Triptofano dioxigenasa
- 7. Cofactor oxidación PGs:** PG endoperóxido sintasa
- 8. Producción de GMPc:** Guanilato ciclase soluble.
- 9. Cofactor síntesis NO:** NO sintasa

Biology of Heme Deficiency



Biosíntesis y localización de las Porfirinas



Control del metabolismo de las Porfirinas

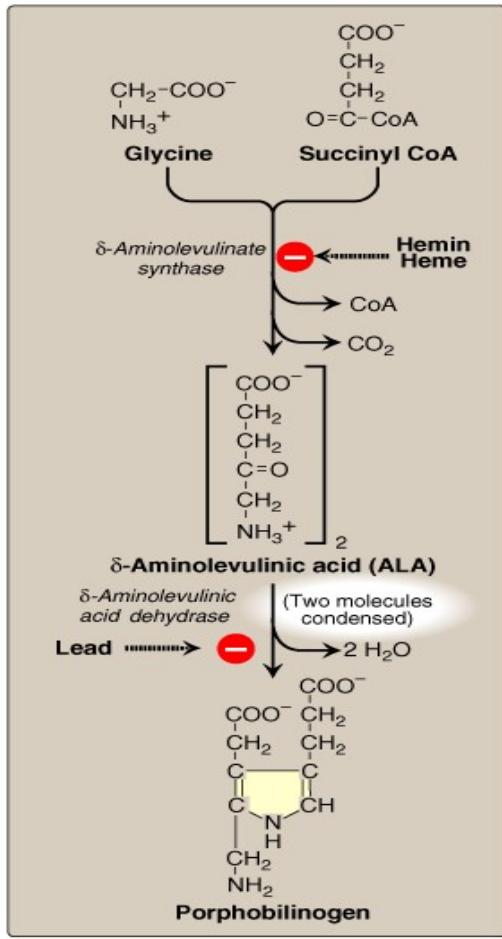


Figure 21.3

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

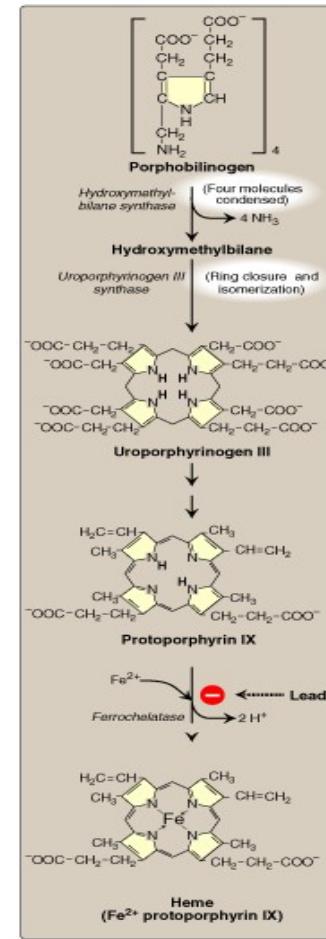
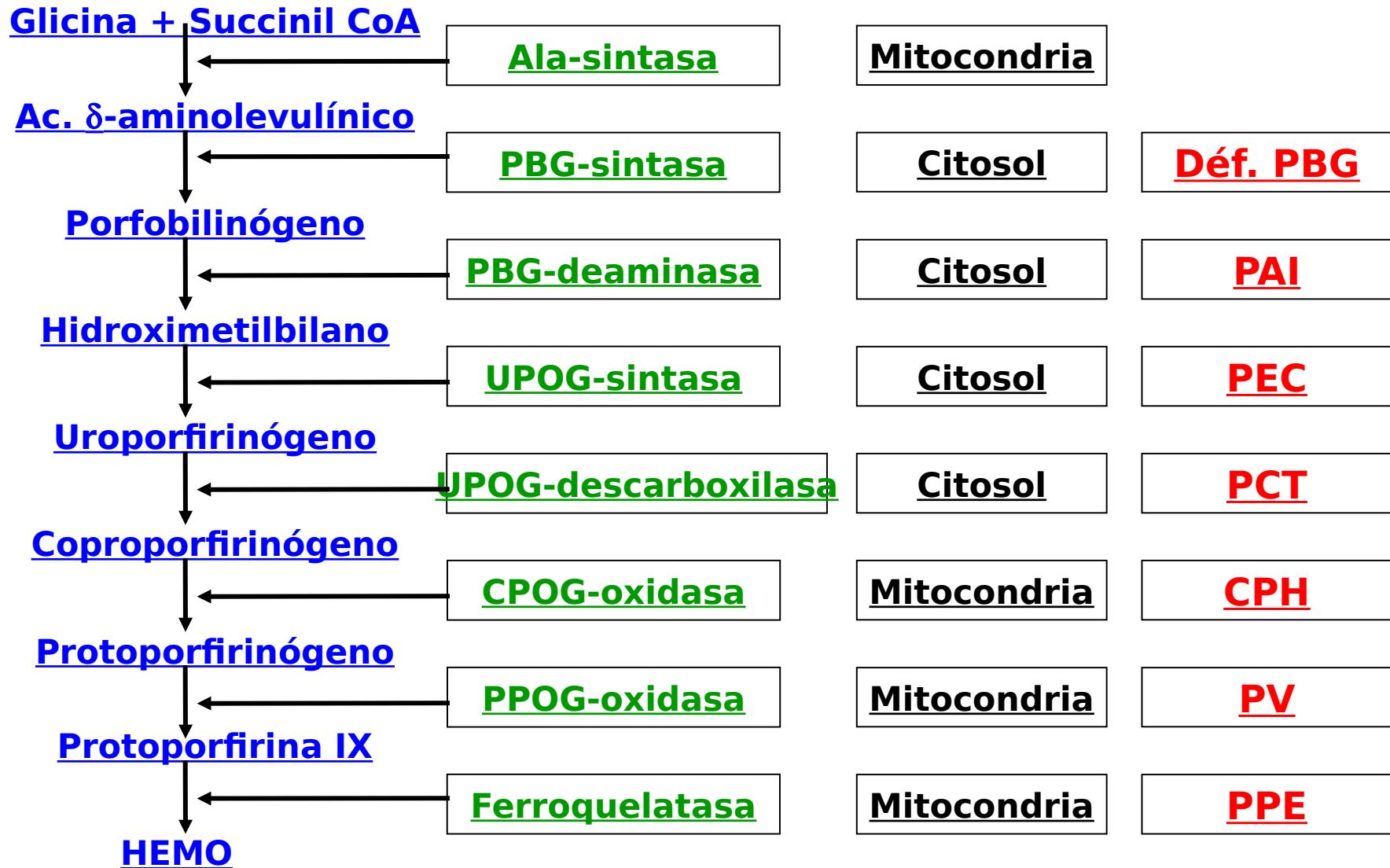


Figure 21.4

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

Clasificación de las porfirias

SEGÚN SU ORIGEN

ERITROPOYÉTICAS

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

HEPÁTICAS

- CUTÁNEA TARDADA
- 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

PAI 200 mutaciones 1-10/15.000

D-PBG 7 mutaciones 30 casos

b) Manifestaciones neuroviscerales y/o cutáneas

PV 79 mutaciones 1/100.000

CPH 21 mutaciones 2/1.000.000

II. No AGUDAS

Manifestaciones cutáneas exclusivamente

PEC 22 mutaciones 250 casos

PCT 14 mutaciones 1/25.000

PPE 50 mutaciones 1/100.000

P.tóxica

Clasificación

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

Porfirias secundarias.

Coproporfiriniuria: **Tirosinemia I (FAAH),**
alcoholismo,éter,oxido nitroso,
intoxicación por metales pesados

Protoporfirinemia: **Ferropenia, quelatos de Zn**
intoxicación por plomo.

Manifestaciones clínicas

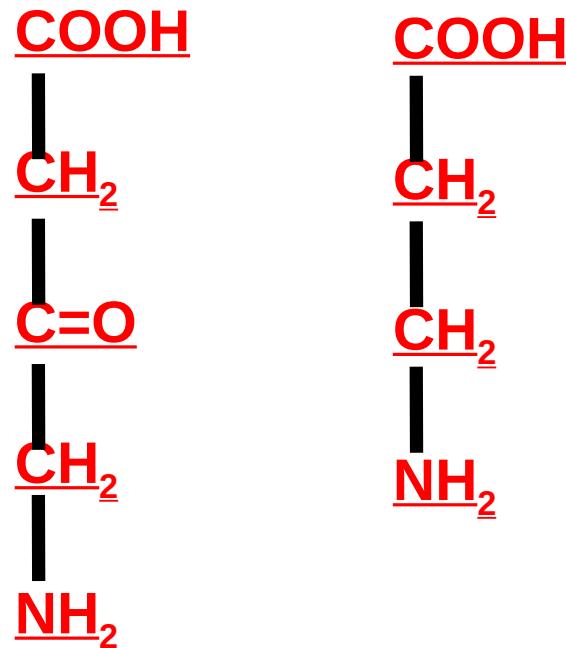
Dependen del nivel de reducción de la actividad enzimática.

- 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 inhibidor 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^a to 4^a 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**

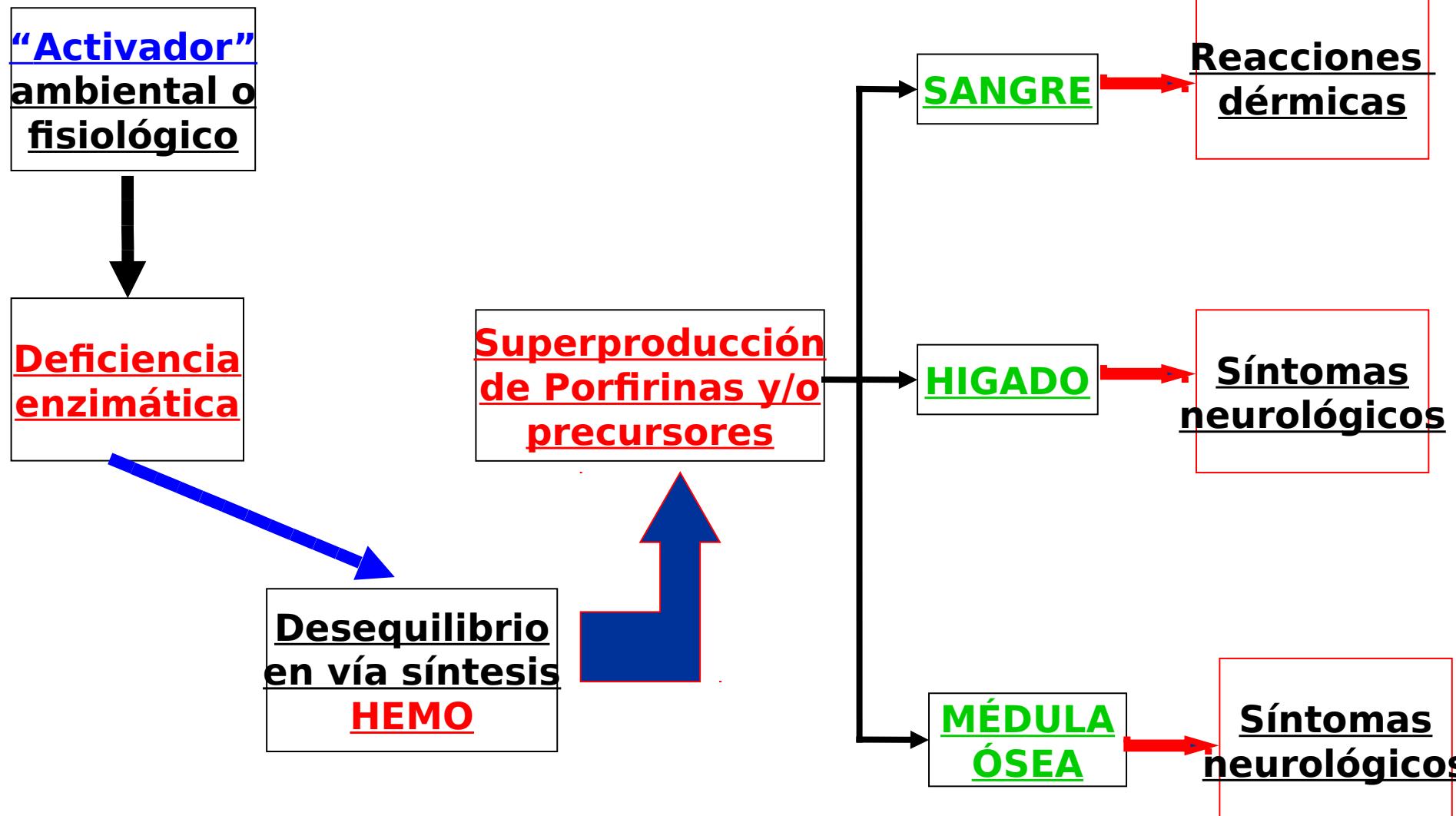
* **Desconocidas**

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.porphyrinfoundation.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









B

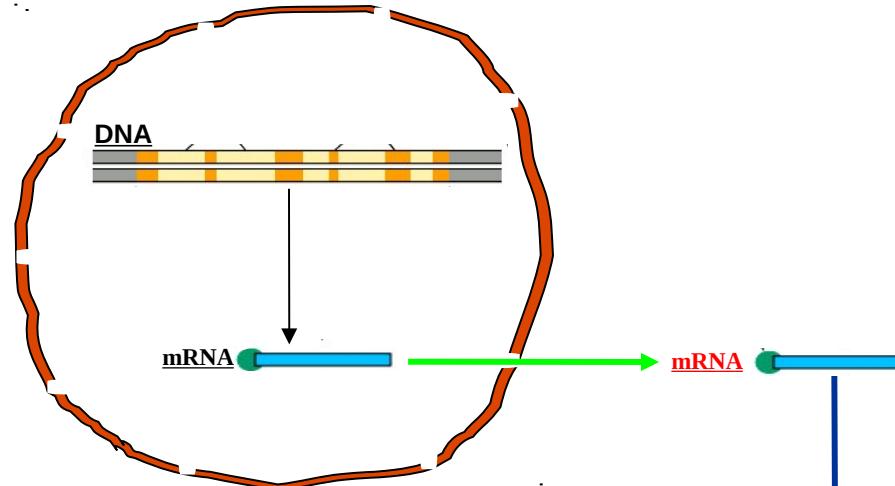






DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS

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

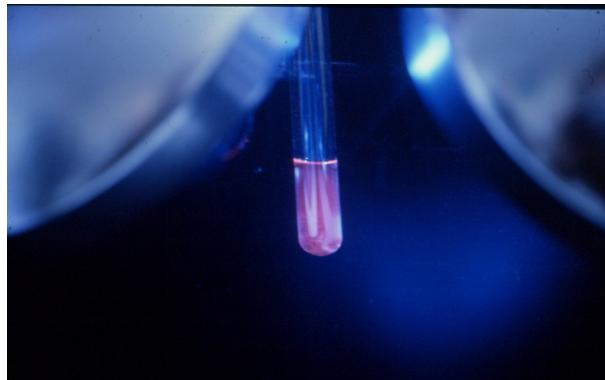


Test cualitativo: Orina aislada



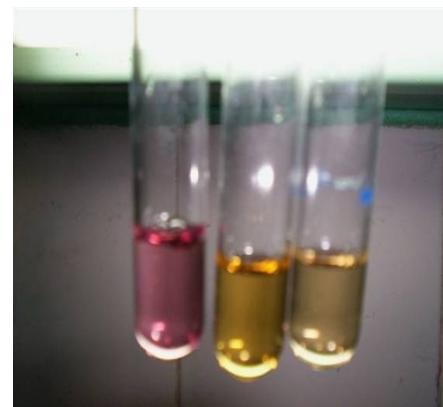
Orina de micción aislada

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

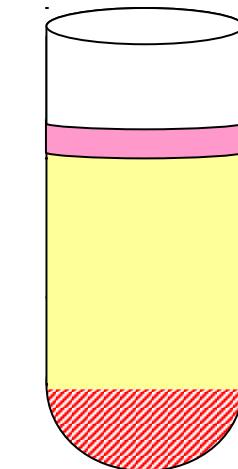
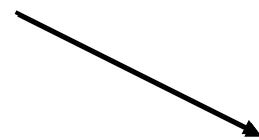


Sangre: EDTA o heparina de Litio protegida de la luz

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.

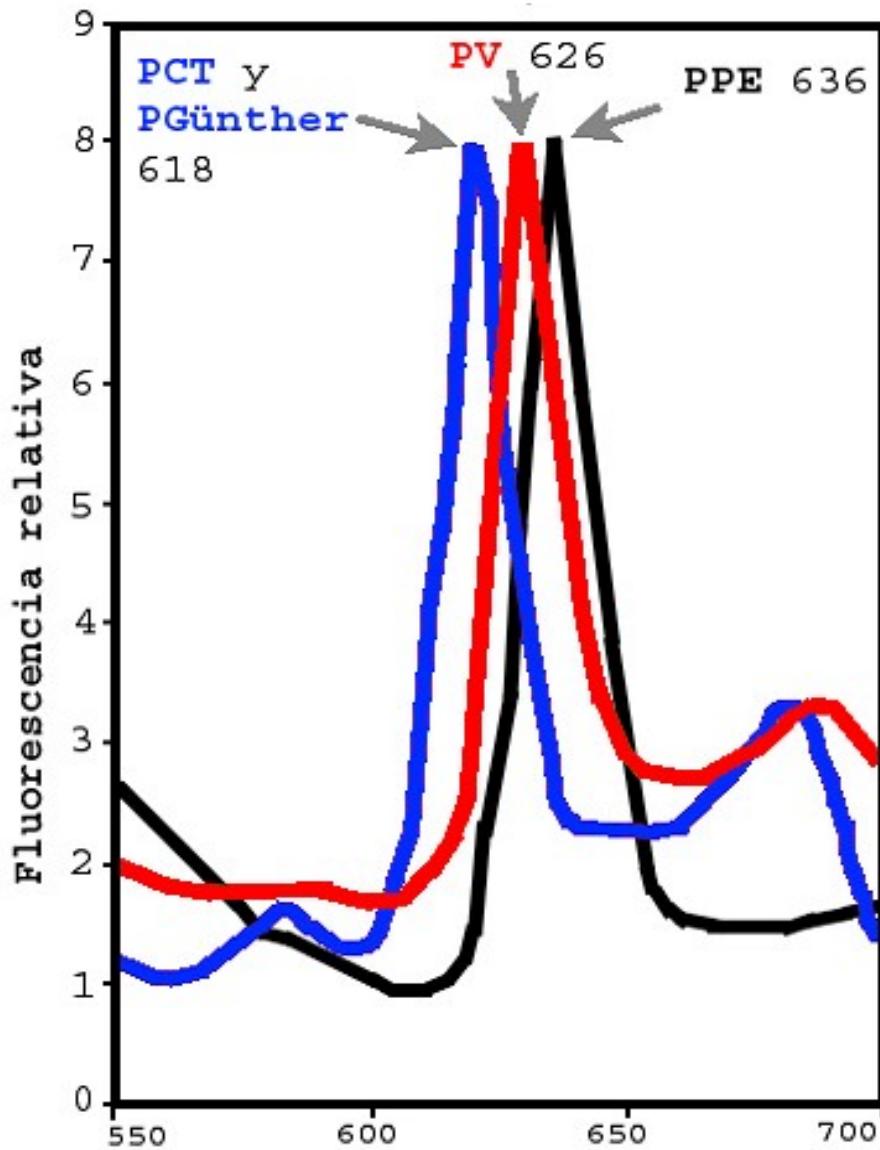


Sangre



Heces

Plasma: Barrido Espectrofluorimétrico



Muestra:
Dilución del plasma en
PBS pH 7.40

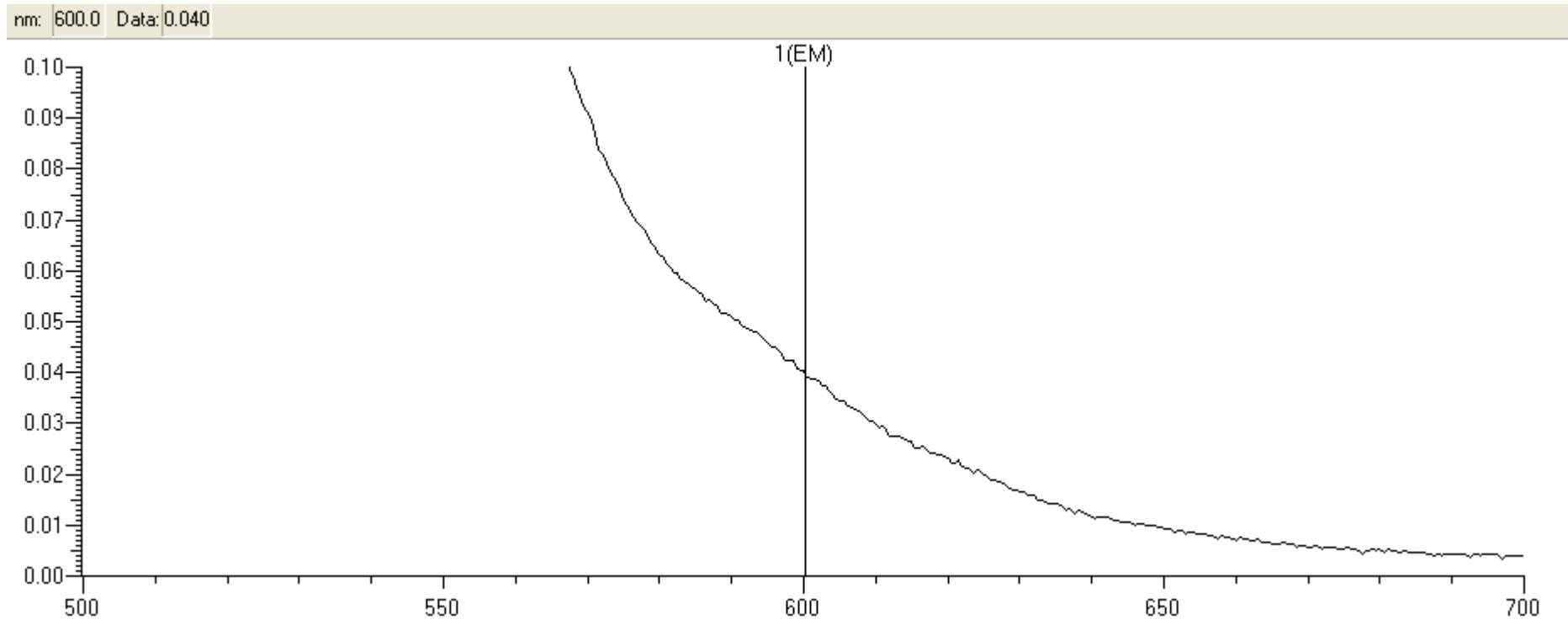
Excitación 405 nm
Emisión 550 a 700 nm

Barrido Espectrofluorimétrico

Dilución del plasma en PBS pH:7.40

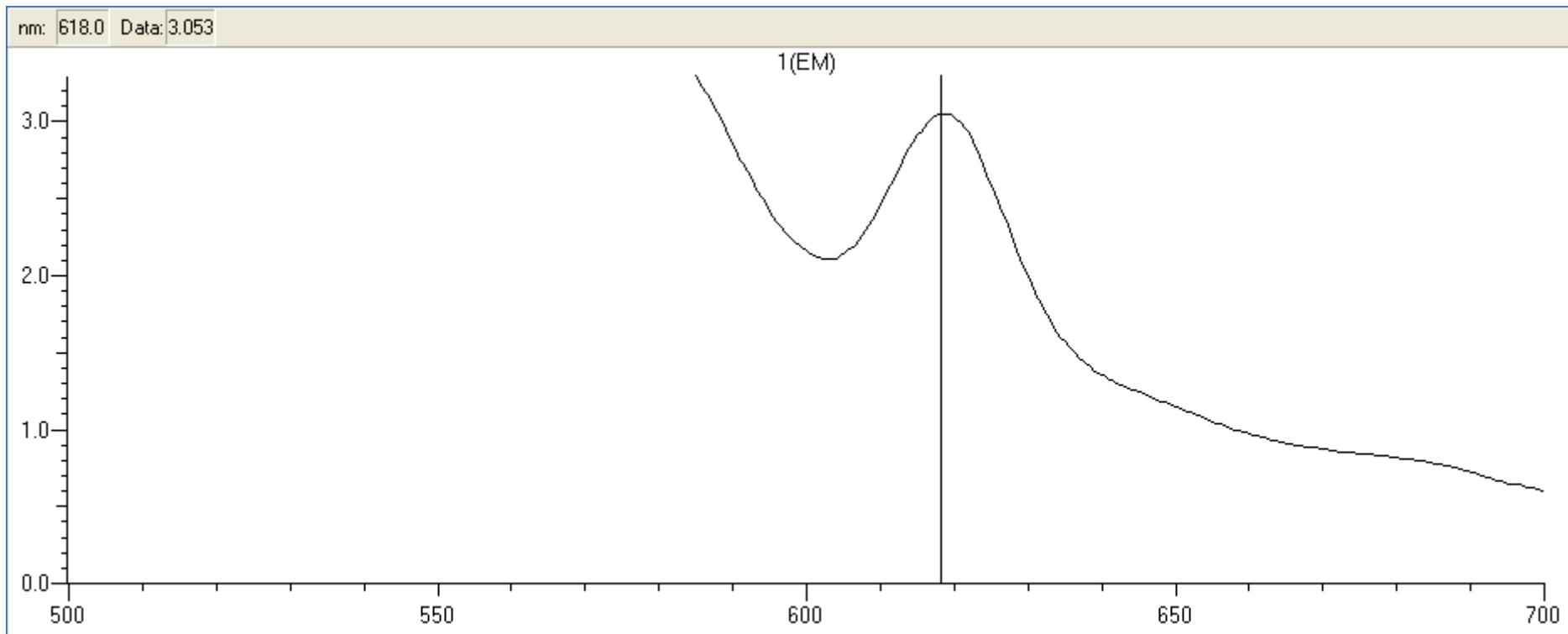
Excitación: 405 nm

Emisión: 550 a 700 nm



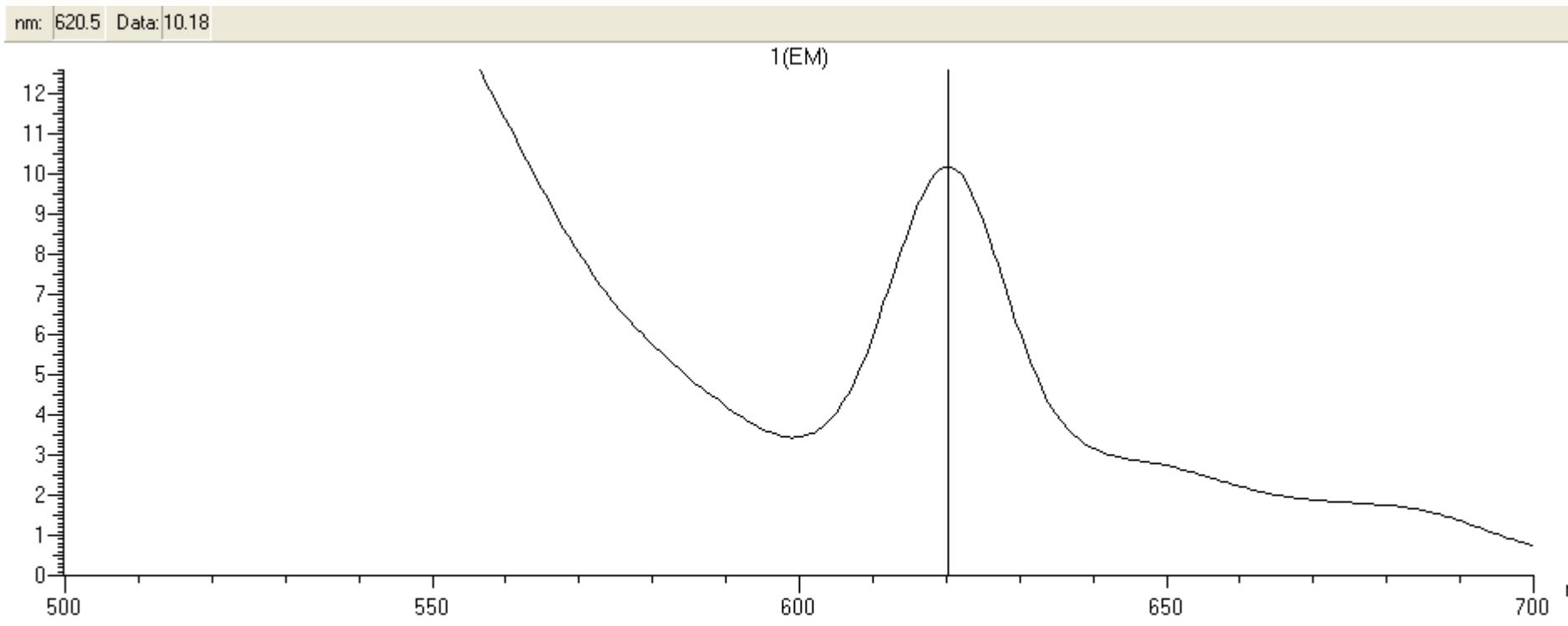
Porfiria Cutánea Tarda

Emisión: 618-619 nm



Porfiria aguda intermitente

Emisión: 620-621 nm

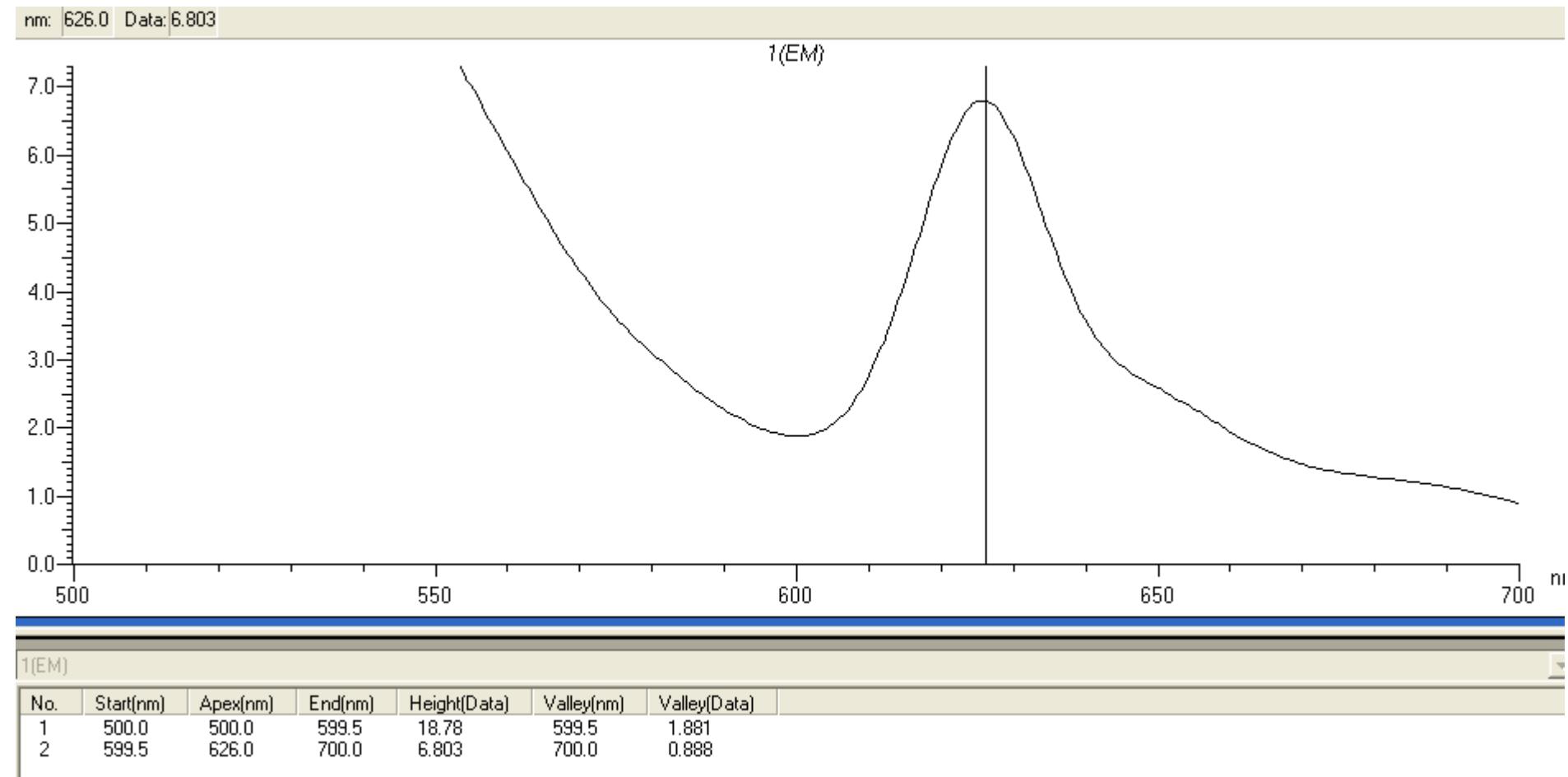


1(EM)

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



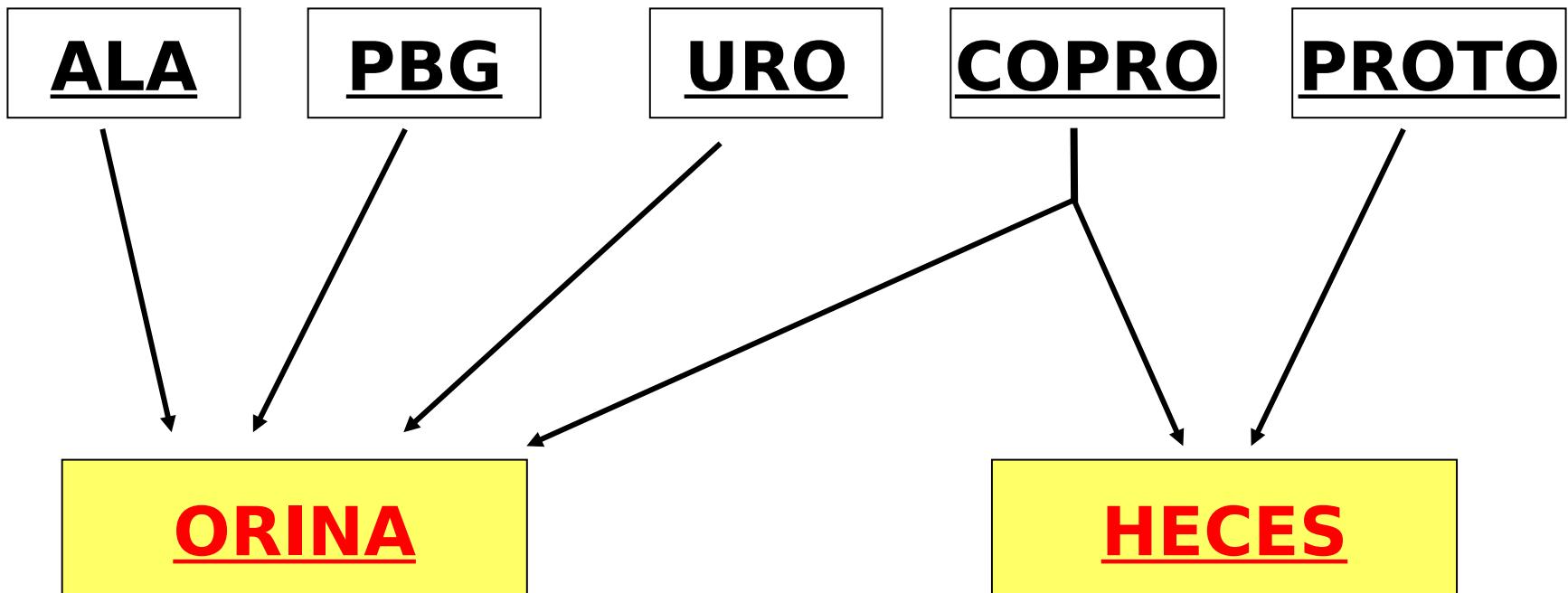
ENFOQUE DIAGNÓSTICO

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) Precursors (ALA/PBG). Orina por Met. cromatográficos.

b) Porfirinas totales/fraccionadas.

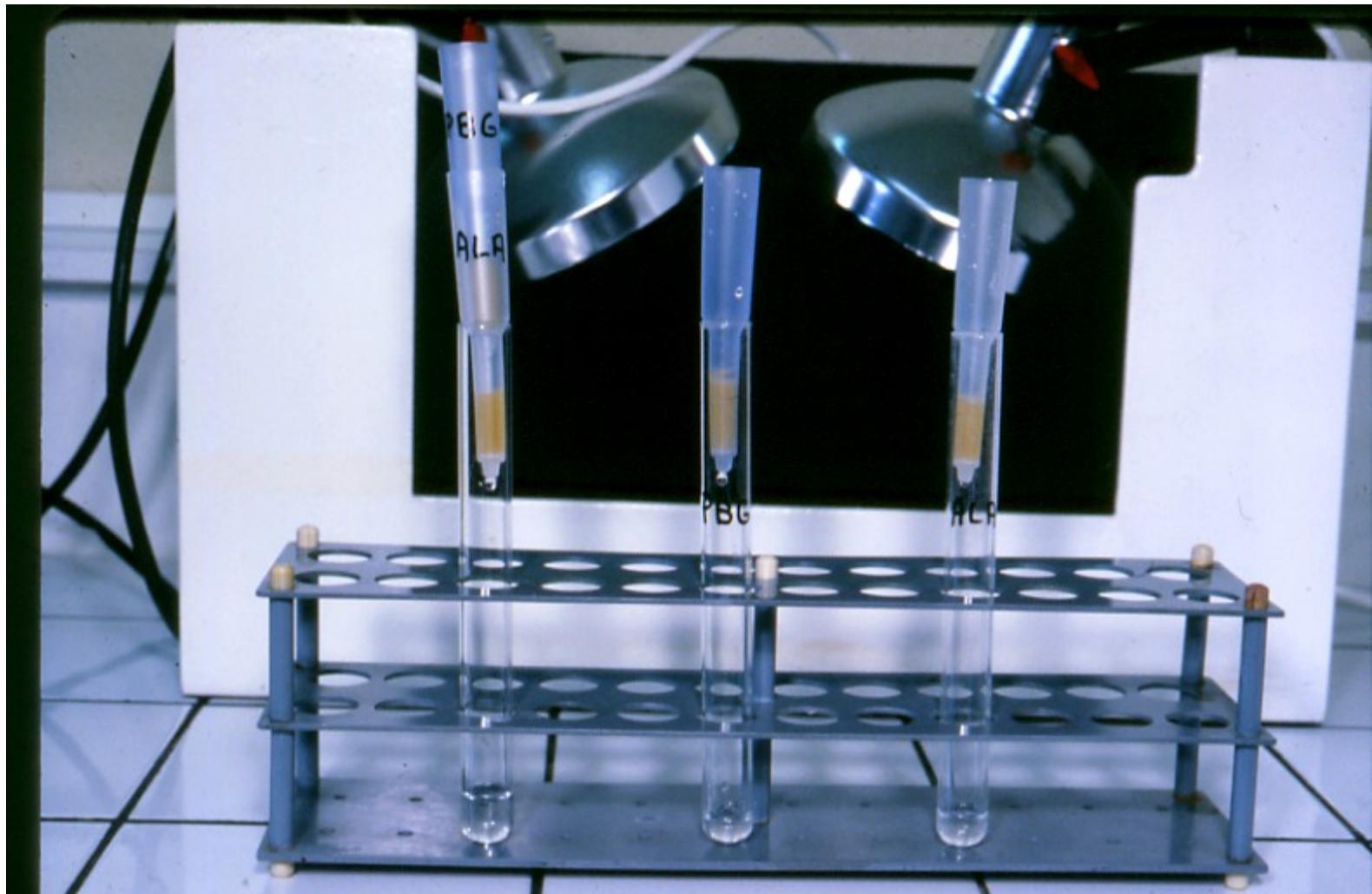
* **Orina:** Cromatografía en capa fina, HPLC (detección fluorescencia)
Electroforesis capilar.

* **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

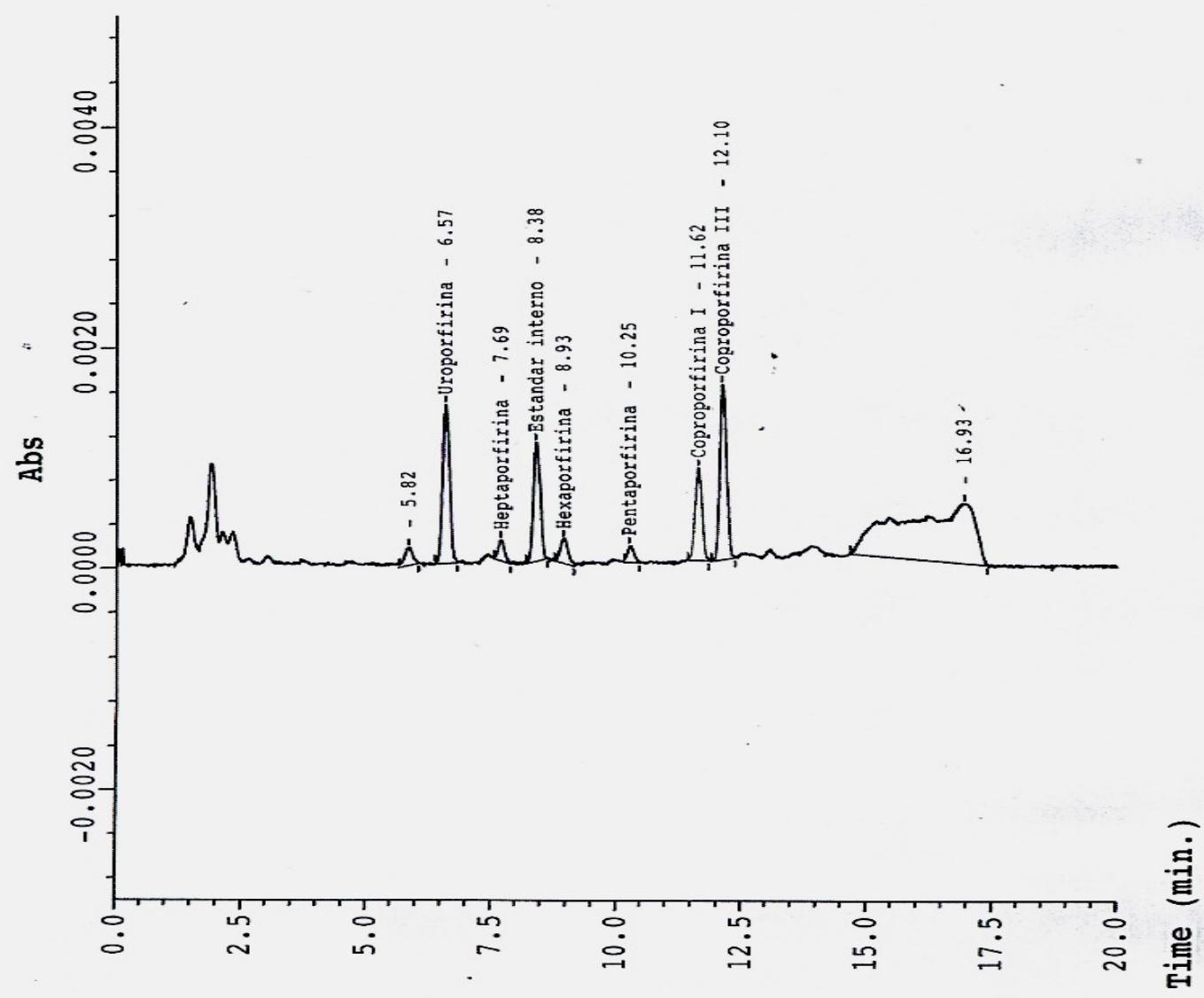


Determinación de Porfirinas mediante HPLC



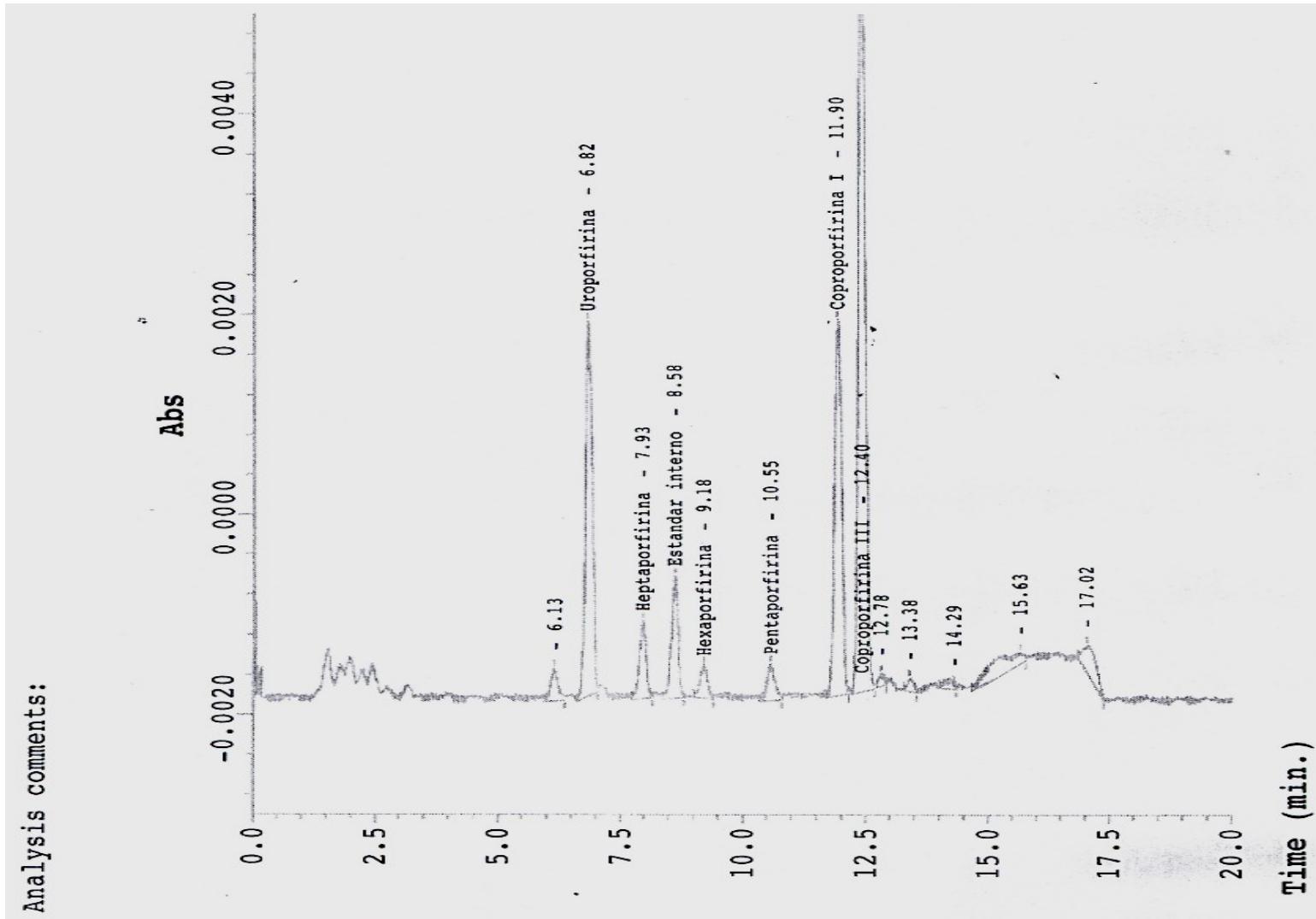
Analysis comments:

Cromatograma Calibrador Orina



Cromatograma Control de Orina

Analysis comments:

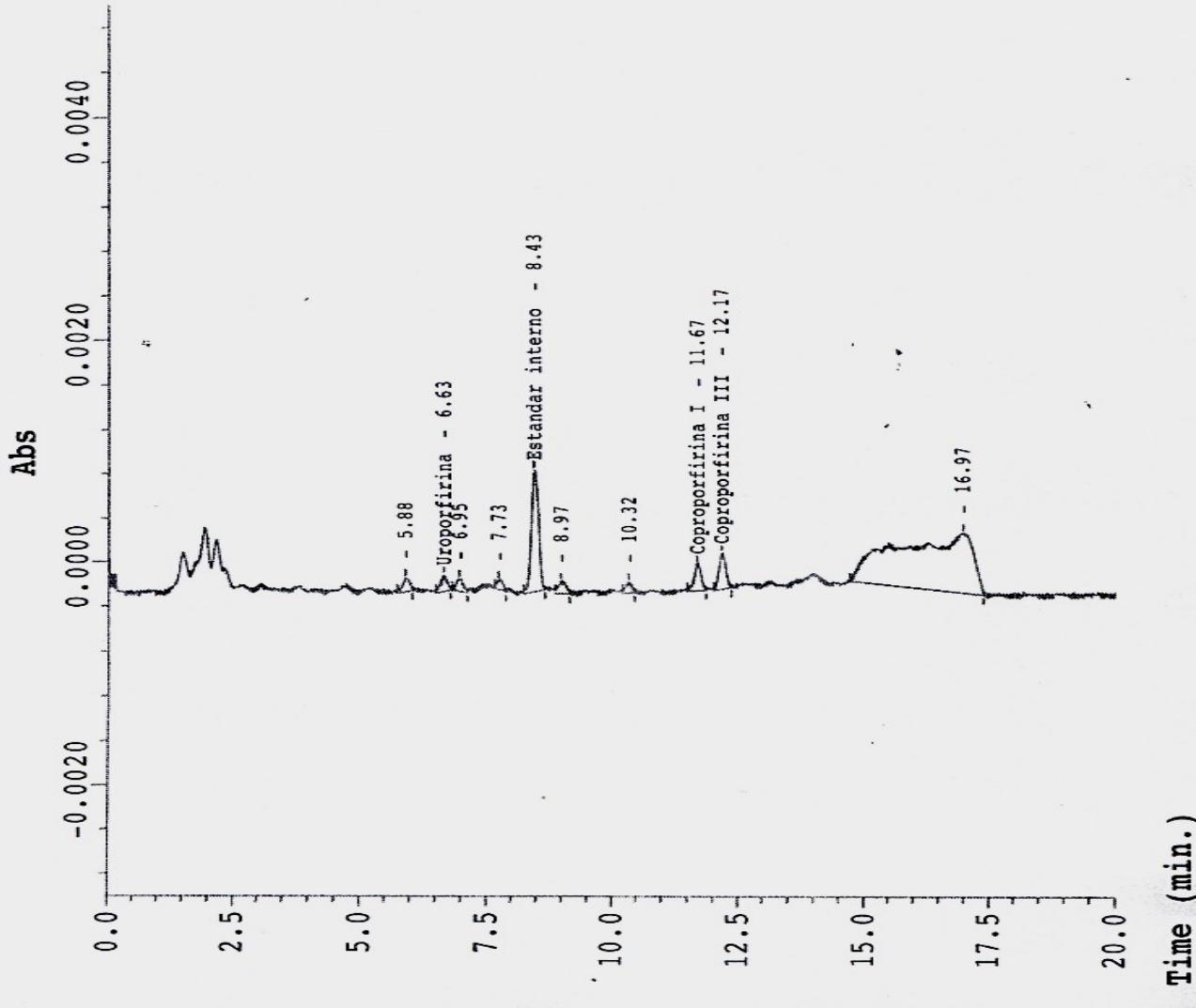


Cromatograma orina Normal

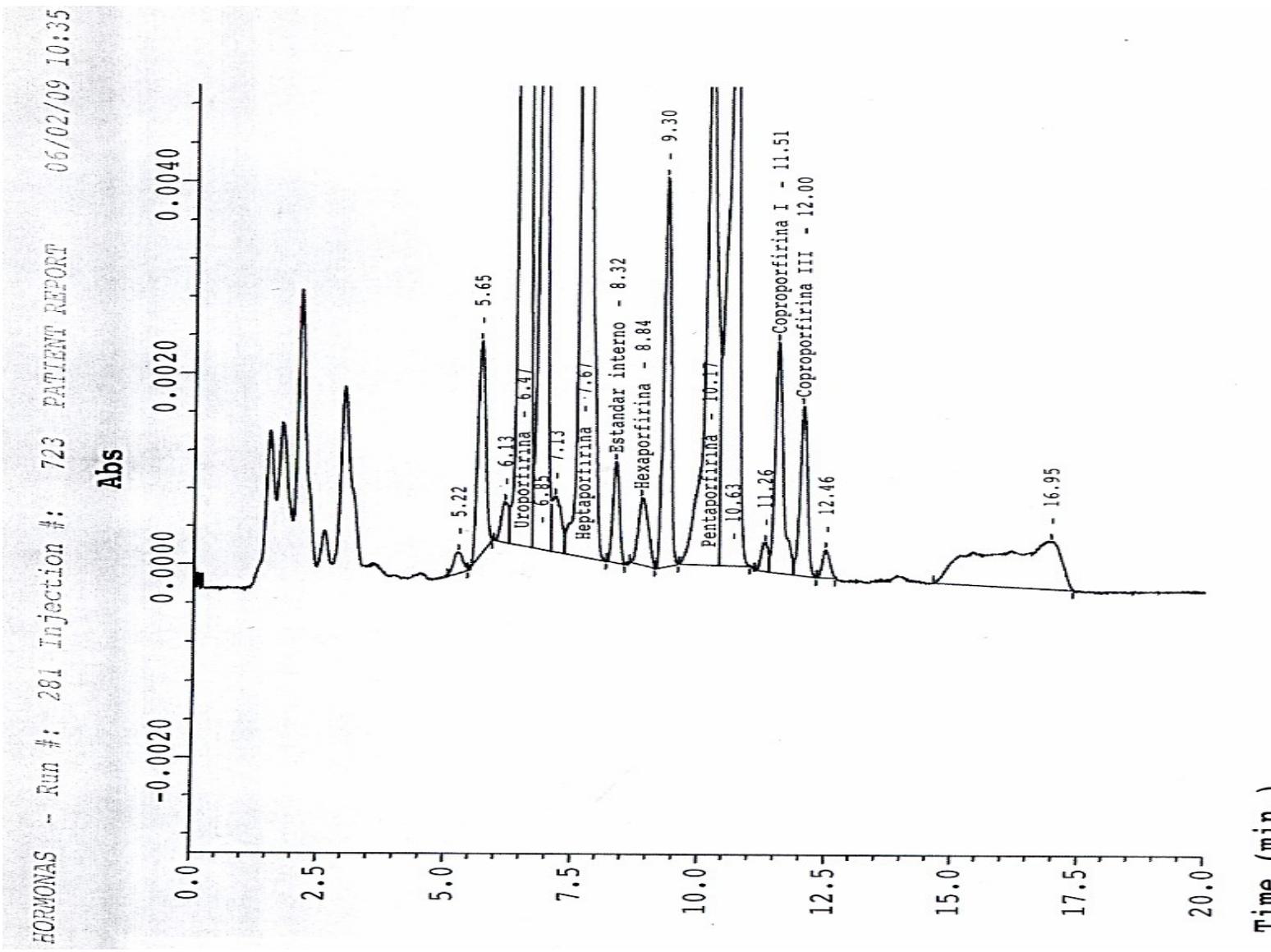
*Values outside of expected ranges

Analysis comments:

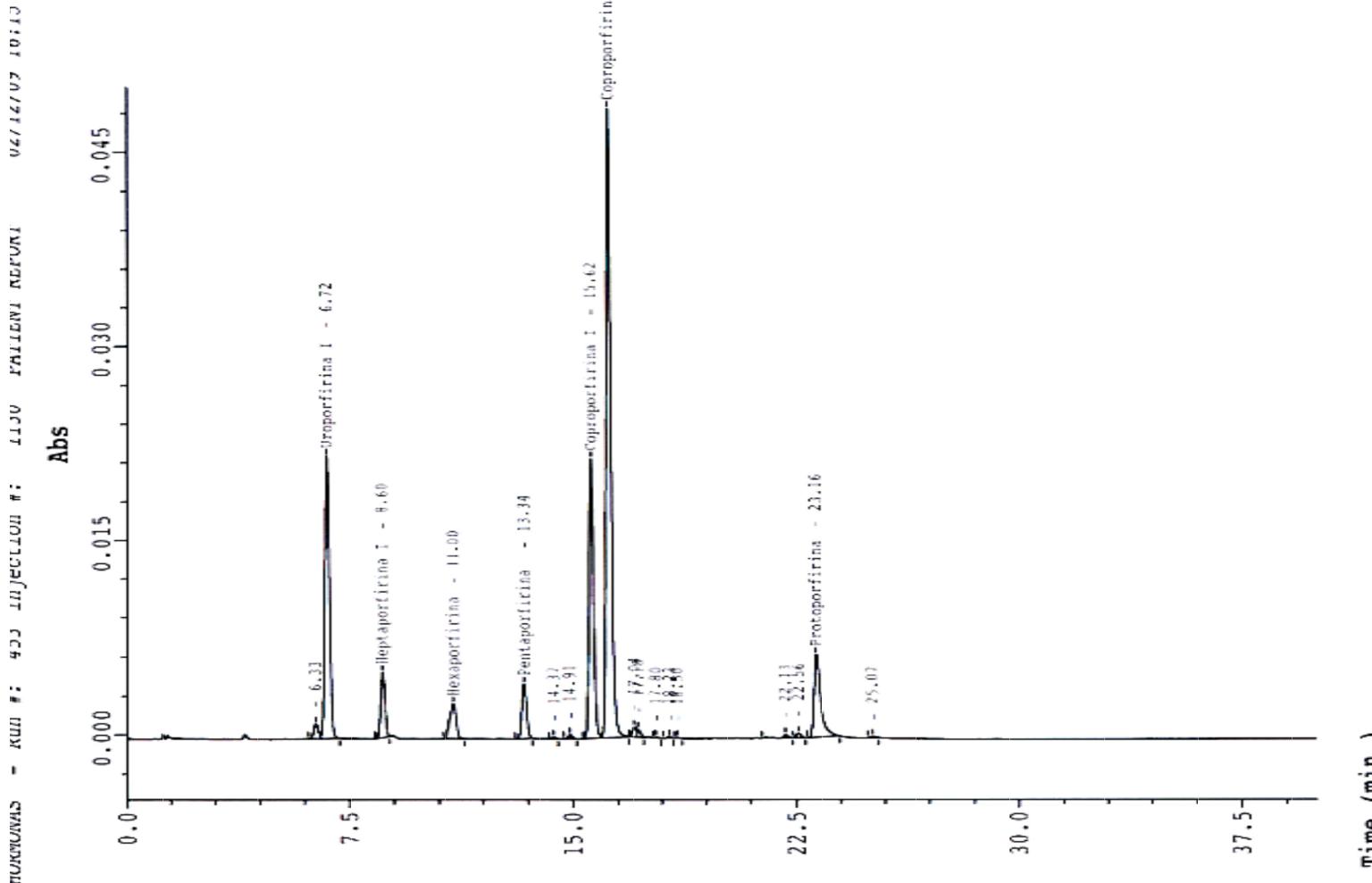
Control - not all components were found



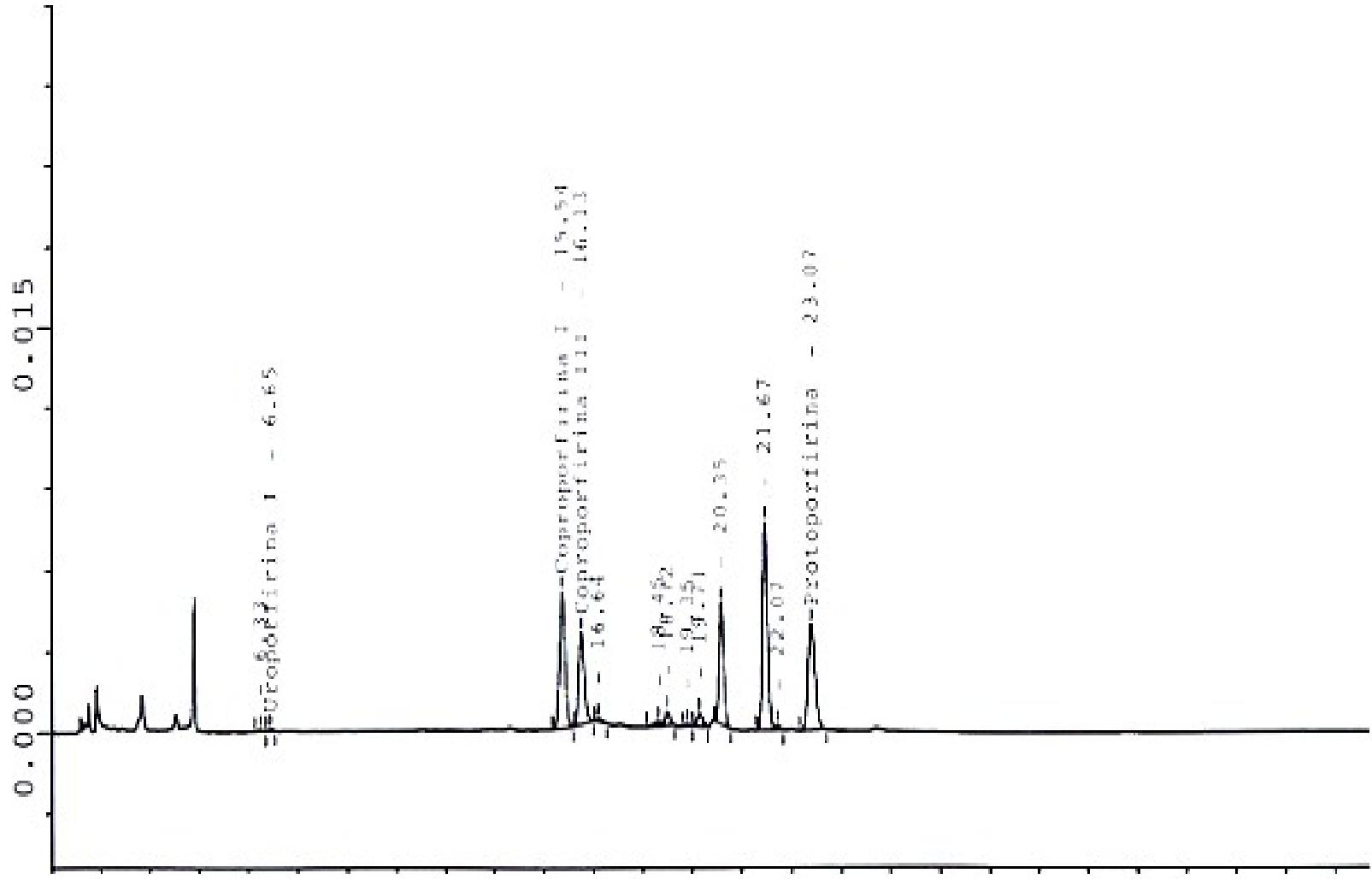
Cromatograma Orina P.C.T.



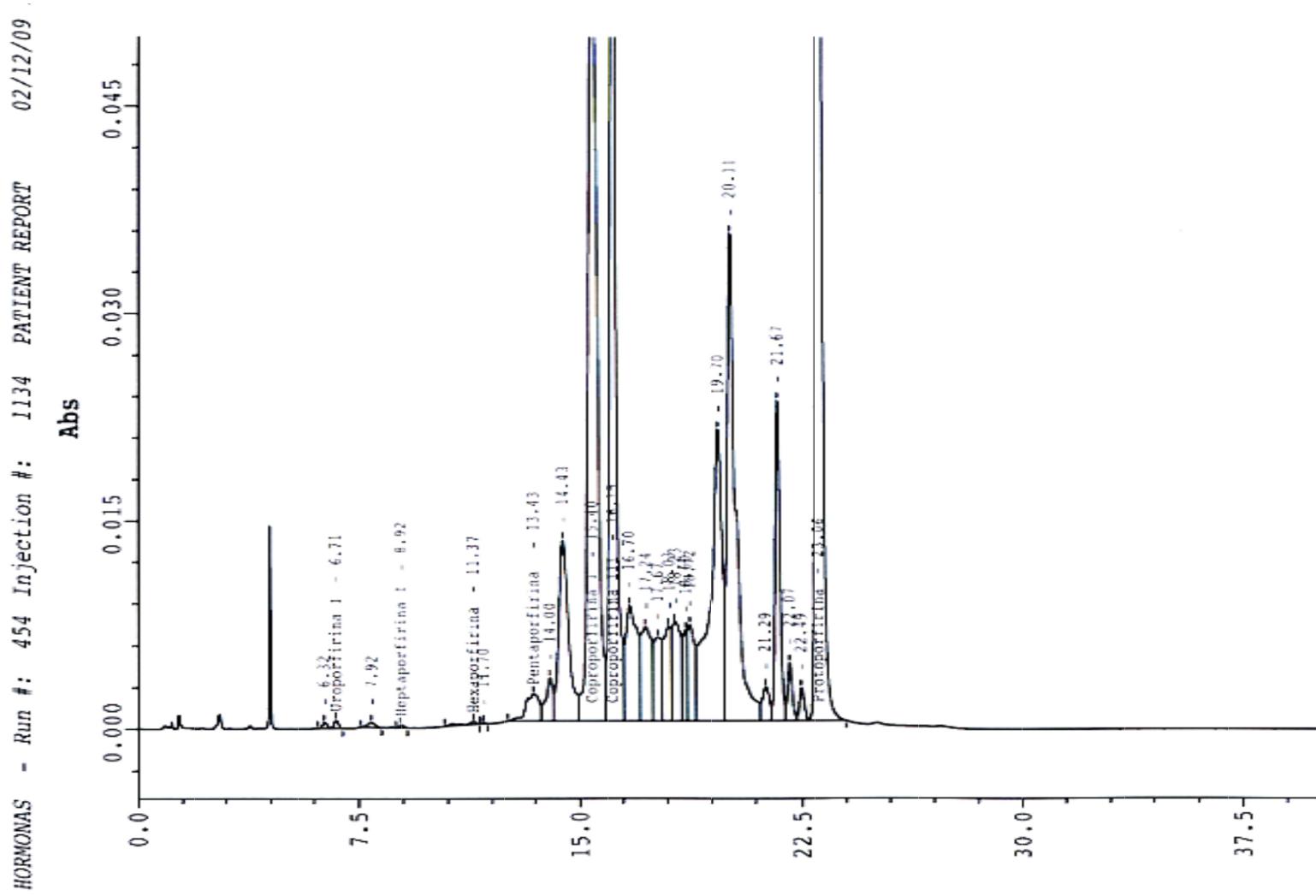
Cromatograma Control de Heces



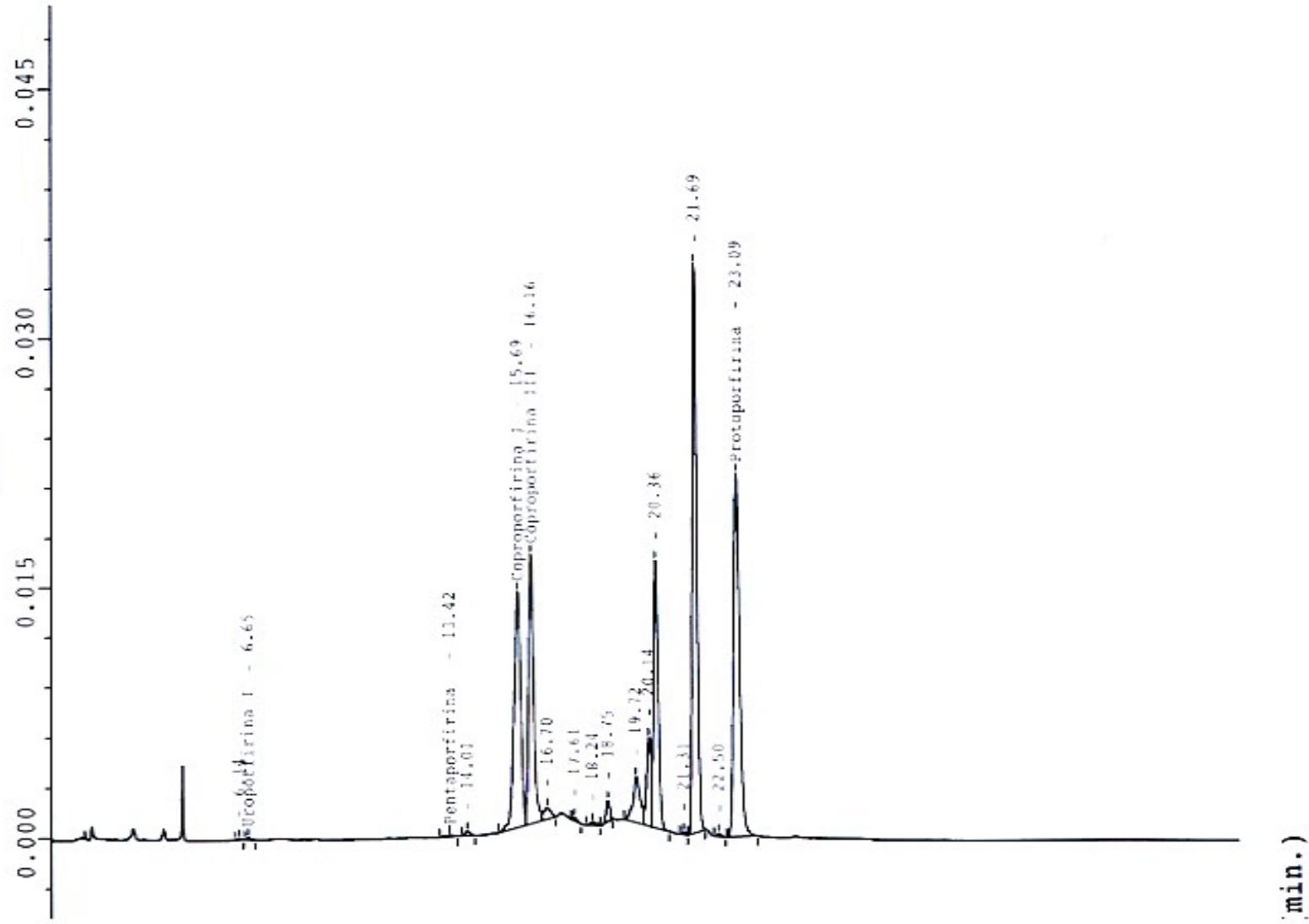
Cromatograma de heces normal



Cromatograma P. variegata



Cromatograma P. cutánea tarda



Niveles de Precursores/Porfirinas

Enferm.

Excreción urinaria

ALA

PBG

UP

CP

PBG-D.
DOSS

+++

+Ø

P.A.I.

++

+++

++

+Ø

C.P.H.

+Ø

+Ø

+++

P.V.

+Ø

+Ø

+Ø

+Ø

P.C.T.

+++

±

P.E.C.
GUNTHER.

+++

+++

P.P.E.

++

±

Int. Pb.

++

±

Excreción fecal

UP

CP

PP

+

+Ø

±

±

+Ø

++

+++

+Ø

++

±

+++

++

+

±

++

+

Sangre

CP

PP

+Ø

+Ø

+

+++

±

+++

++

Estudio de las actividades enzimáticas

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

Estudio molecular de las Porfirias

P. DOSS

ALA-dehidratasa

9q33.1

16 kb (13 exones)

11 mut.

PAI

PBG-deaminasa

11q23.3

10 kb (15 exones)

274 mut.

PEC

UPOG-sintasa

10q25-26

34 Kb (10 exones)

36 mut.

PCT

UPOG-descarbox.

1p34

3.6 kb (10 exones)

70 mut.

CPH

CPOG-oxidasa

3q12

14 kb (7 exones)

43 mut.

PV

PPOG-oxidasa

1q22

5.5 kb (13 exones)

131 mut.

PPE

Ferroquelatasa

18q21.4

45kb (11 exones)

90 mut.

SOSPECHA PORFIRIA AGUDA

Test Hoesch (PBG)

NEGATIVO

PAI, CPH, PV (excluidas)

PBG y ALA en orina

Ambos normales

Excluidas Porfirias

ALA increm.
PBG normal

POSITIVO

PAI, CPH, PV (confirm.)

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

Tratamiento

Porfiria confirmada
Iniciar tratamiento

Intoxic. Plomo,
Tirosinemia Tipo I
Otras causas

Estudio mutaciones

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.

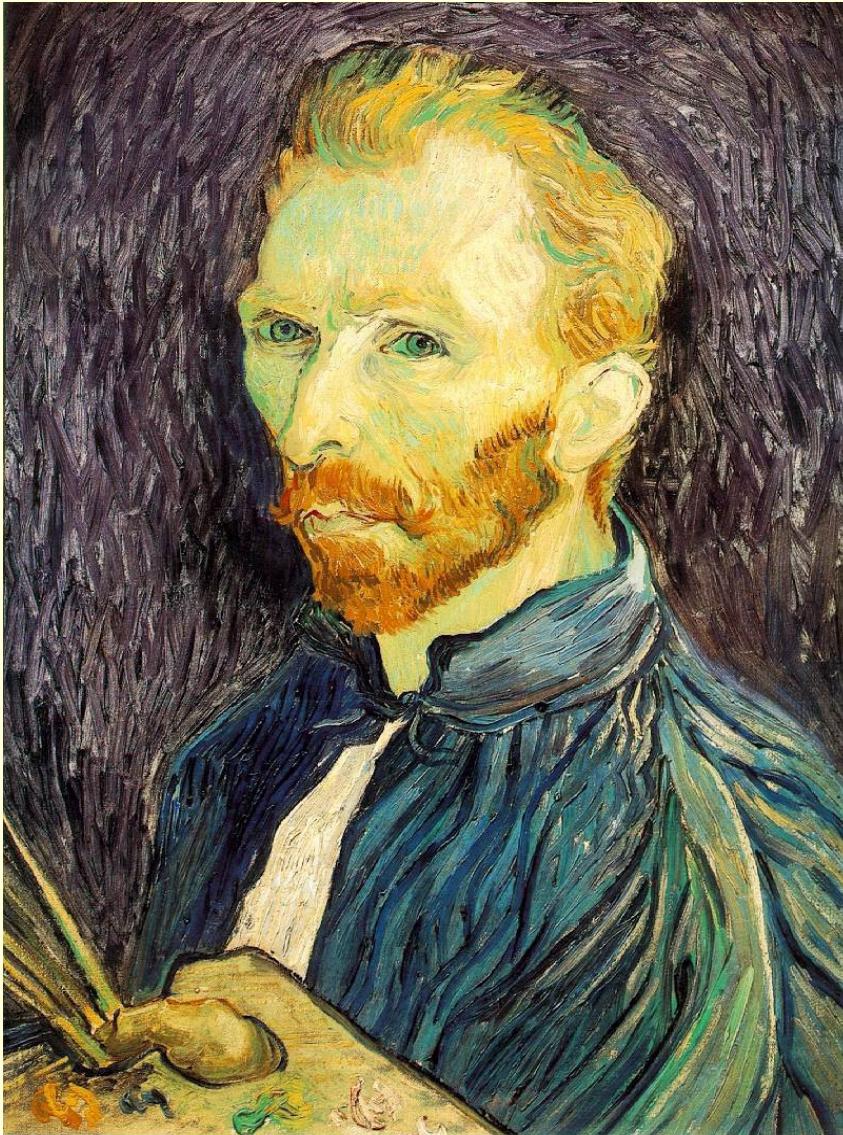
Evitar luz solar (cremas), Betacarotenos.

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 Rocío