

PORFIRIA

- ✦ Es el término que se utiliza para describir un grupo de enfermedades que se deben a deficiencia de enzimas del ciclo de la producción del grupo Heme.
- ✦ Estas deficiencias enzimáticas pueden ser secundarias a errores innatos del metabolismo, o podrían ser causadas por toxinas ambientales o agentes infecciosos.
- ✦ Varias deficiencias enzimáticas son fatales debido a la naturaleza propia del defecto en el cuerpo humano.

Existen varios defectos genéticos identificados en la Profirias que se deben a errores innatos del metabolismo

Una característica muy importante de estas enfermedades es su penetrancia variable lo que significa que en algunas personas se presenta con severidad y en otras el problema es muy leve

En la mayoría de los casos, se requiere un factor ambiental o un defecto genético asociado para que se exprese el fenotipo o sea las manifestaciones clínicas del defecto genético. La naturaleza exacta de tales factores aún es desconocida

Las Porfirias se dividen en 2 categorías:

- ✦ Formas agudas
- ✦ Formas cutáneas. (Esto se debe a los síntomas predominantes)

Las Porfirias agudas (Porifirias neurovicerales) se presentan con síntomas de dolor abdominal, neuropatía, inestabilidad autonómica y psicosis

Las Porfirias cutáneas causan lesiones debidas a fotosensibilidad en la piel

La deficiencia de la enzima Dehidratasa del ácido Aminolevulínico (ALAD) y la llamada Porfiria intermitente y aguda (AID) causan predominantemente síntomas neurovicerales, mientras la Porfiria eritropoyética congénita (CEP), la Porfiria cutánea tardía (PCT), la Protoporfiria eritropoyética (EPP) principalmente causan síntomas cutáneos

Existen 2 Porfiras que tienen un traslape en sus manifestaciones clínicas y son la Coproporfiria hereditaria (HACP) y la Porfiria variegada (VP). Estos 2 problemas causan tanto síntomas neurovicerales como cutáneos

En la Tabla # 1 se describe las Porfirias agudas y sus sinónimos

En la Tabla # 2 se describe las Porfirias cutáneas y sus sinónimos

PATOFISIOLOGÍA

El Heme es una sustancia química que corresponde al núcleo prostético o núcleo metálico de muchos componentes proteicos entre los cuales se encuentran la Hemoglobina, la Citocromo P 450, la Peroxidasa, Prostaglandina, Monoaminoxidasa y Mioglobina, etc

Estas proteínas pueden ser como se puede observar muy variadas algunas son proteínas componentes de células como la Hemoglobina y la Mioglobina en cambio otras, son enzimas que participan dentro del citosol o en la Mitocondria en el metabolismo celular

El primer paso en la formación de la biosíntesis del grupo M ocurre cuando una enzima llamada Sintetasa del ácido Aminolevulínico condensa la unión de Glicina y Succínico enzima A y se forma una sustancia llamada ácido Deltaminolevulínico. Bajo la acción de otra enzima llamada Porfobilinógeno deaminasa, la condensación de ácido Deltaminolevulínico lleva a la formación de un Monopirrol llamado Porfobilinógeno.

Y posteriormente el acoplamiento de 4 Monopirroles bajo la acción de la enzima Porfobilinógeno deaminasa lleva a la formación de una sustancia llamada Uroporfirinógeno. En este paso existe un metabolismo intermediario de tipo de tetrapirrol que se llama Hidroximetilpilano. Desde este momento ocurre una serie de transformaciones pasando por los siguientes compuestos Coproporfirinógeno a través de la enzima Coproporfirinógeno oxidasa y Uroporfirinógeno decarboxilasa, posteriormente a partir de Coproporfirinógenos se convierte en Coproporfirinas. Finalmente, el hierro es insertado en Protoporfirina mediante la acción de una enzima llamada Ferroquelatasa y que representa el período final en la síntesis del Heme. La actividad enzimática es estimulada mediante ácidos grasos y es inhibida por metales (cobalto, zinc, plomo, cobre, manganeso y por metaloporfirinas)

DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

Algunos metabolitos de la Biosíntesis del grupo Heme, como son el ácido Aminolevulínico, Porfobilinógeno y sus derivados son neurotóxicos a los nervios periféricos del sistema nervioso central. La alteración de la síntesis de la proteína Heme en el tejido nervioso especialmente en las áreas de Schwann da como resultado a una depresión de cofactores esenciales y substratos. Por ejemplo, las células de Schwann pueden ser muy sensibles al daño debido a que sintetizan y utilizan Citocromo P 450 para su función. Cualquier alteración en la producción del Citocromo puede conducir a una insuficiencia celular y desmielinización

El ácido Aminolevulínico antagoniza la acción del receptor de ácido Gamaaminobutírico (GABA). El ácido Aminolevulínico causa un daño oxidativo al sistema nervioso. El aumento de los niveles de 5 Hidroxitriptamina puede causar cambios cerebrales. La disminución de la actividad de las proteínas dependientes de Heme como son la Triptófano Pirrolasa del hígado supuestamente aumenta los niveles de Triptófano centrales y sistémicos debido a una disminución de la degradación de esta sustancia

La insuficiencia renal crónica puede ser debido a una combinación de Hipertensión sostenida, Nefropatía por analgésicos y una Nefrotoxicidad por intermediarios de las Porfirinas que afectan directamente al riñón

En relación con la Patogénesis de la Porfiria cutánea tardía, la sobreproducción que ocurre en hígado y en la piel, da como consecuencia acumulación de agentes tóxicos primarios debajo de la piel y lleva al desarrollo de una fotodermatosis. En esta lesión la presencia de Prostaglandina complemento y Polimorfonucleares es esencial y se produce un daño a la piel secundaria a la oxidación de las Porfirinas que bajo la acción de la luz se transforman en Inas (ejemplo: Uroporfirinógeno se transforma a Uroporfirinas) para que esto ocurra se

requiere un rango de luz de 400 nanómetros en presencia de fotosensibilizadores que representa las Porfirinas en varios estadios de producción

FRECUENCIA

No se tienen datos acerca de la frecuencia de las Porfirias agudas o cutáneas debido a que no se cuenta con registros apropiados. Sin embargo, se ha calculado la presencia de las diversas Porfirias de la siguiente manera, la deficiencia de la Dehidratasa del ácido Aminolevulínico se ha reportado 6 casos y para la Porfiria intermitente aguda es de 0.01 casos por 1000 habitantes, pero varían en diversos países

En relación con la Porfiria cutánea tardía en los Estados Unidos es de 0.04 casos por 1000 habitante y en el Reino Unido es de 0.0005 casos por 1000 habitantes

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

Los ataques agudos de Porfiria raramente causan mortalidad si se le proporciona al paciente un cuidado médico adecuado. Ocasionalmente existe una hipersecreción de Catecolaminas en algunos pacientes que han sido implicados en casos de muerte súbita

La morbilidad a largo plazo puede conducir a complicaciones renales, hipertensión, neuropatía periférica y alteraciones psiquiátricas

La mortalidad al parecer va asociada con altas incidencias de enfermedades cardiovasculares e hipertensión así como la insuficiencia renal crónica y el carcinoma hepatocelular

RAZA

Ciertos grupos étnicos están predispuestos en el desarrollo de Porfirias por ejemplo, los descendientes de ciertas familias suecas y holandesas que tienen alta incidencia de Porfiria intermitente aguda y la Porfiria variegada es particularmente elevada entre descendientes de daneses y sudafricanos

SEXO

La frecuencia más alta de Porfirias agudas ocurre en mujeres que en hombres y se debe probablemente a exacerbaciones importantes debido a las hormonas sexuales femeninas

Algunos autores piensan que no existe predilección por el sexo y que ambos sexos tienen una distribución similar, algunas ocasiones el alcoholismo o la presencia de hormonas femeninas podrían hacer creer que se podrían presentar con más predilección en hombre en primer lugar o en mujeres en segundo lugar

Lo que pasa es que esos factores exacerbaban manifestaciones de las Porfirias

Las Porfirias generalmente se pueden presentar en la infancia pero sus manifestaciones se retrasan hasta la pubertad o en época adulta, la Porfiria eritropoyética congénita puede causar Hidropesía fetal y abortos recurrente

ANTECEDENTES

Las Porfirias pueden ser precipitadas por agentes ambientales: las Porfirias agudas debido a la ingestión de alcohol, infección, procedimientos quirúrgicos, la ingestión de ciertos medicamentos entre los cuales se encuentra barbitúricos, diclofenaco, hidralacina, fenitoina, ergotamina, griseofulvina, clonidina, espironolactona, sulfonamida, entre otras

Ciertas enfermedades pueden precipitar ataques agudos de Porfirias como son la Betatalasemia, la Diabetes Mellitus, las diálisis, la administración de estrogenos, enfermedades vírales como Hepatitis C, Citomegalovirus y HIV, enfermedades malignas hematológicas, hamatomacrosis, carcinoma hepatocelular, Lupus Eritematoso e insuficiencia renal

El ayuno o la ingestión de dietas bajas en carbohidratos y la menstruación pueden en algunos pacientes desencadenar los ataques de Porfiria

MANIFESTACIONES CLÍNICA DE LA PORFIRIA AGUDA

Los pacientes muestran cuando sufren de una Porfiria aguda de Alta presión y Taquicardia, Manifestaciones Abdominales, Náuseas, Vómitos, Constipación, que asemeja un ileo paralítico y se acompaña de dolor abdominal severo no focalizado

Algunas ocasiones esto anterior lleva a una cirugía innecesaria y el vientre agudo de causa desconocida deberá ir posteriormente acompañado de un estudio para descartar la presencia de Porfiria

Manifestaciones Neurológicas como Neuropatía autonómica, sudoración excesiva, Disuria y disfunción de la vejiga, fiebre, agitación, tremor e hipersecreción de Catecolaminas

La Neuropatía periférica manifestada por síntomas que asemejan el síndrome de Guillian-Barre

Debilidad focal simétrica que puede iniciar proximalmente pero que se extiende a músculos distales, al pie o a la muñeca con la característica de pie caído o muñeca caída

Además, parestesias, adormecimiento, disestesias que producen una completa pérdida de sensación al dolor en la piel y que pueden ser localizadas en forma de pequeñas placas

Junto a lo anterior podría haber parálisis respiratoria pero en forma rara. Pueden existir parálisis de nervios motores craneales particularmente en los nervios 7 y 10

Puede haber ataque al nervio óptico que puede conducir a ceguera

Las convulsiones son comunes durante los ataques agudos y se caracterizan por convulsiones tonicoclónicas o convulsiones parciales que se generalizan secundariamente

Las prevalencia de las convulsiones es del 4%

Además, puede haber manifestaciones corticales como son encefalopatía, afasia, apraxia y ceguera cortical

En los pacientes con Porfirias agudas se podría encontrar manifestaciones psiquiátricas agudas o crónicas como sería ansiedad, agitación, confusión, depresión, alucinaciones, insomnio, paranoia y una conducta violenta, manifestaciones crónicas serían depresión y ansiedad

Una característica muy importante de estos pacientes es que su orina se torna roja o oscura cuando se expone a la luz

En la Porfiria cutánea tardía, las manifestaciones cutáneas incluyen la formación de vesículas y bulas sobre todo en áreas expuestas a la luz entre las cuales incluye el dorso de manos y cara, piernas y pies comúnmente se observan afectados en mujeres

Lesiones secundarias serían la fragilidad de la piel con erosión secundaria a trauma ligeros

Hiperpigmentación e Hipopigmentación en área expuestas a la luz

Melanosis y una coloración violacea café en áreas expuestas a la luz

Milia y Pseudoesclerodermia. Además se puede apreciar Atrofia y cicatrización de las áreas curadas

Alopecia, Calcificación Distrófica y ulceraciones que no cicatrizan fácilmente, son comunes en la Porfiria cutánea

Una hallazgo raro es la presencia de urticaria a la luz pero ocasionalmente se podría observar

Pruebas de laboratorio: Durante los ataques agudos es importante vigilar los Electrolitos y la Osmolaridad del suero debido a que se desarrolla Hiponatremia y se podría presentar un síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética junto con las convulsiones

Con la excepción de la deficiencia de la Dehidratasa del ácido Aminolevulínico, las Porfirias agudas se pueden diagnosticar mediante una prueba preliminar que trata de identificar el Porfobilinógeno; existen 2 métodos para hacerlo y se llama la prueba de Hoesch que consiste en mezclar orina con el reactivo para dimetilaminobenzaldehído provocando una coloración rojiza en la presencia de Porfobilinógeno

La segunda prueba se llama Watson-Schwartz usa el mismo reactivo pero combinado con ácido clorhídrico para intensificar la reacción, al combinarse con la orina produce una coloración rojiza

Hay que tener cuidado por que estas pruebas producen reacciones falsas positivas y falsas negativas

El uso de la cromatografía de líquidos de alta resolución ha permitido separar las diversas Porfirinas en la orina, por tal motivo la determinación de estos compuestos en la orina pueden ser utilidad para apoyar el diagnóstico diferencial de la Porfirinas

Los médicos pueden contar con 2 determinaciones del fraccionamiento de Porfirinas en orina, primero la determinación de las mismas en una muestra de orina colectada al azar y segundo la cuantificación de Porfirinas fraccionadas en orina de 24 horas

En los resultados del fraccionamiento de las Porfirinas en orina; el laboratorio reportará la presencia de Coproporfirinas, Pentaporfirinas, Hexaporfirinas, Heptaporfirinas, Uroporfirinas y las Porfirinas totales junto con el Porfobilinógeno

La presencia de Hexacarboxilato y Pentacarboxilato llamadas también Hexaporfirina y Pentaporfirinas, pueden estar presentes en cromatogramas anormales sin embargo, su cuantificación es de poco interés clínico

Para propósito clínicos solo la Heptaporfirina es de utilidad

Las pruebas de búsqueda de Porfirinas cualitativas en heces fecales son útiles para investigar la presencia de Coproporfiria hereditaria y la Porfira variegada y la deficiencia de Dehidratasa de ácido Aminolevulínico puede ser diagnosticada al detectar la presencia de eritrocitos fluorescentes cuando se examina la sangre microscópicamente bajo una lámpara de luz ultravioleta

Otros estudios de laboratorio; En algunos pacientes es útil investigar estudios hematopoyéticos ya que se ha encontrado sobrecargas de hierro en la Porfira cutánea tardía, encontrándose niveles elevados de hierro, capacidad de saturación y Ferritina sérica

Por otra parte, en la Porfira congénita eritropoyética se puede encontrar Anemia hemolítica, Policromasia, anisocitosis y basofilia en la sangre periférica. También, se ha encontrado Trombocitopenia y Leucopenia y se presenta Hiperesplenismo en esta enfermedad

Algunos laboratorios de investigación determinan los ensayos funcionales enzimáticos los cuales representan una gran complejidad. Entre ellos se pueden analizar la deficiencia de la Dehidratasa del ácido Aminolevulínico y la deaminasa del Porfobilinógeno. Esta sería de utilidad para la investigación de estas enfermedades en la cual se elevan las sustancias: deficiencia de Dehidratasa de ácido Aminolevulínico y la Porfira intermitente aguda

Otras pruebas que deberán efectuarse en el paciente, aparte de las pruebas de laboratorio, es necesario efectuar estudios de biopsia, electromiografía y estudios de conducción nerviosa

Complicaciones: Los pacientes con Porfirias agudas tienen un riesgo aumentado para el desarrollo de hipertensión e insuficiencia renal crónica, durante los ataques agudos también tiene un riesgo aumentado de síntomas neuropsiquiátricos. La Porfira congénita eritropoyética puede asociarse con Esplenomegalia, Hiperesplenismo y Colelitiasis

La Porfira cutánea tardía se asocia con un aumento de incidencias de Carcinoma hepatocelular y cirrosis

Y la Porfira eritropoyética se asocia a Colelitiasis en un número importante de casos. La enfermedad hepática severa puede ser el resultado de Fibrosis periportal y cirrosis que lleve a la muerte en el 20 % de los pacientes

La insuficiencia hepática progresiva asociada con foto sensibilidad acelerada y la Colelitiasis, pueden ser acompañadas de dolor abdominal, Esplenomegalia y hemólisis

Pronóstico: en las Porfirias agudas el pronóstico depende de la frecuencia de los ataques agudos que reducen el promedio de vida

En cambio, en la Porfirias cutáneas en general producen gran morbilidad pero solo la Porfiria congénita eritropoyética puede reducir el promedio de vida

En el manejo del paciente que sufre de Porfirias es importante verificar todos los medicamentos que recibe ya que una lista grande de ellos produce exacerbaciones de los ataques agudos y manifestaciones de enfermedad

REFERENCIAS

1. - Frye, R. y colaboradores. Porfiria cutánea. E. Medicine. Febrero 6, 2002.
2. - Frye, R. y colaboradores. Porfiria aguda. E. Medicine. Diciembre 7, 2001