

CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

www.traineecouncil.org

TÍTULO: Porfirias

PONENTE: M. Laura Parnas

Diapositiva 1: Introducción

Hola, mi nombre es Dra. Laura Parnas. Soy la Directora Médica Asociada de Servicios de Laboratorio en la Fundación Médica Palo Alto. Bienvenido a esta plática sobre las porfirias. Las porfirias son un grupo de errores innatos raros del metabolismo asociados con defectos en la vía biosintética del grupo hemo. Las deficiencias enzimáticas durante la biosíntesis de hemo dan como resultado la acumulación y excreción de precursores e intermediarios de la vía, lo que causa características bioquímicas únicas y síntomas de la enfermedad.

Diapositiva 2: Hemo

El grupo hemo es un componente crucial de las hemoproteínas celulares que cumplen funciones esenciales, incluido el transporte y almacenamiento de oxígeno, el transporte de electrones y las reacciones de reducción de la oxidación.

La biosíntesis de hemo ocurre en todas las células nucleadas del cuerpo humano, principalmente en el desarrollo de glóbulos rojos de la médula ósea donde se produce la hemoglobina, y en menor medida en los hepatocitos, donde se generan citocromos y otras enzimas que contienen hemo.

Diapositiva 3: Biosíntesis del hemo

El hemo se produce enzimáticamente en pasos secuenciales que ocurren en dos compartimentos celulares; los primeros y últimos tres pasos ocurren en la mitocondria y los pasos intermedios tienen lugar en el citosol. Ocho enzimas catalizan la formación de protoporfirina IX y la quelación de hierro para formar hemo.

Porfirias

El paso inicial y limitante es la condensación de glicina y succinil-CoA para formar ácido δ -(delta) aminolevulínico (ALA). Luego, se producen reacciones de condensación y polimerización para formar hidroximetilbilano. La ciclación del hidroximetilbilano puede ocurrir espontáneamente para generar isómeros tipo I, pero los isómeros tipo III generados enzimáticamente son más abundantes y fisiológicos. Los últimos pasos incluyen descarboxilación, oxidación e inserción de hierro para completar el ciclo.

En condiciones normales, la vía es extremadamente eficiente y estrictamente regulada, y solo se acumulan cantidades mínimas de precursores e intermedios de hemo en los fluidos corporales.

Diapositiva 4: Porfirias

Las porfirias son el resultado de defectos en las diferentes enzimas involucradas en la biosíntesis de hemo. La mayoría de estas deficiencias enzimáticas se heredan como rasgos autosómicos dominantes, y queda una copia funcional del gen que conserva la actividad suficiente para prevenir la anemia. Sin embargo, los precursores e intermedios de las vías que preceden al bloqueo enzimático se acumulan en los fluidos corporales causando signos y síntomas de las diferentes porfirias. Los nueve tipos diferentes de porfirias se pueden clasificar en agudas y no agudas, según sus manifestaciones clínicas. Hay otras formas extremadamente raras de porfirias que no se abordarán en esta cápsula.

Diapositiva 5: Porfirias agudas

Las porfirias agudas autosómicas dominantes clásicas incluyen porfiria aguda intermitente (AIP, por sus siglas en inglés), porfiria variegata (VP, por sus siglas en inglés), y coproporfiria hereditaria (HC por sus siglas en inglés). La porfiria aguda intermitente (AIP) es la segunda más común de todas las porfirias. La porfiria autosómica recesiva por deficiencia de ácido-delta-aminolevulínico-deshidratasa (ADP, por sus siglas en inglés) es extremadamente rara.

El fenotipo clínico principal de las porfirias agudas son los ataques neuroviscerales agudos que consisten en dolor abdominal intenso y difuso, neuropatías periféricas y trastornos mentales. Como trastornos autosómicos dominantes, la actividad enzimática está presente en cantidades reducidas que son suficientes para permitir la biosíntesis de hemo. Por lo tanto, estas enfermedades tienen baja penetrancia y en consecuencia, muchas personas permanecen asintomáticas de por vida.

Diapositiva 6: Porfirias agudas – Bioquímica

Alrededor del 20% de las personas afectadas con una porfiria aguda presentan síntomas. La excreción masiva de precursores de porfirina (ácido δ (delta)-aminolevulínico y porfobilinógeno) se produce durante un ataque agudo, precipitado por la activación de la biosíntesis de hemo

Porfirias

hepático tras la exposición a factores endógenos y/o exógenos. Estos agentes incluyen estrés, infección, hormonas y ciertos medicamentos.

Un aumento de al menos 5 veces, frecuentemente 20-50 veces, en la excreción urinaria de porfobilinógeno (PBG, por sus siglas en inglés) y ácido δ (delta)-aminolevulínico (ALA) es característico durante un ataque agudo y al menos una semana después.

Diapositiva 7: Porfirias no agudas

Las porfirias clásicas no agudas autosómicas dominantes incluyen la porfiria cutánea tardía (PCT) y la protoporfiria eritropoyética (EPP, por sus siglas en inglés). La porfiria eritropoyética congénita autosómica recesiva (CEP, por sus siglas en inglés) es extremadamente rara. La porfiria cutánea tardía (PCT) es la más común de todas las porfirias, y también puede ocurrir esporádicamente con un defecto adquirido de urodecarboxilasa.

El fenotipo clínico se caracteriza por fotosensibilización dermatológica crónica. Se pueden observar dos grupos distintos de síntomas al exponerse al sol áreas de la piel sin protección (dorso de las manos, antebrazos, cuello y cara). Las quemaduras, la picazón y el eritema después de la exposición al sol que se presentan en la primera infancia son características del protoporfiria eritropoyética (EPP). El aumento de la fragilidad de la piel con erosiones y ampollas que dejan cicatrices hipopigmentadas o hiperpigmentadas y se presentan más tarde en la vida, son típicas de la porfiria cutánea tardía (PCT).

Las porfirias agudas, la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria pueden presentarse solo con síntomas cutáneos, que no pueden ser discriminados de la porfiria cutánea tardía (PCT) mediante exámenes clínicos o histológicos, sino solo mediante un examen bioquímico (por ejemplo, porfirinas fecales).

Diapositiva 8: Porfirias no agudas – Bioquímica

El desarrollo de síntomas cutáneos resulta de las propiedades de absorción de luz del anillo de porfirina. El exceso de intermediarios de porfirina circulante (uroporfirina, coproporfirina y otros intermediarios, o protoporfirina) se generan en el hígado o la médula ósea y se acumulan en la piel. Estos compuestos absorben energía de la exposición al sol y transfieren esta energía a reacciones químicas que interrumpen los procesos intracelulares, particularmente a nivel vascular. Los procesos inflamatorios posteriores se activan, lo que finalmente causa los síntomas característicos de erosiones en la piel, ampollas y fragilidad.

Diapositiva 9: Pruebas de laboratorio para porfirias

Las porfirias se caracterizan por ataques potencialmente repetitivos de dolor abdominal intenso con síntomas asociados que incluyen vómitos, estreñimiento, taquicardia, hipertensión e hiponatremia, o por síntomas cutáneos limitados a áreas de piel expuestas a la luz solar. Estas últimas pueden ser ampollas cutáneas muy características de 1-2 cm de diámetro y fragilidad de

Porfirias

la piel o reacciones cutáneas fototóxicas agudas que ocurren a los pocos minutos de la exposición a la luz solar. Dependiendo de los signos clínicos, se seleccionarán las pruebas de laboratorio.

En presencia de un ataque agudo de dolor abdominal y hasta al menos una semana después del comienzo de los síntomas, la concentración del precursor urinario porfobilinógeno (PBG) es al menos 5 veces elevado por encima del límite superior de lo normal en las porfirias agudas [porfiria aguda intermitente (AIP), porfiria variegata (VP), y coproporfiria hereditaria (HC)]. Se utilizan pruebas adicionales en otros fluidos corporales para diferenciar entre estos trastornos. La excreción de porfirinas fecales dentro del intervalo de referencia y la disminución de la actividad PBG-deaminasa en los eritrocitos indica que la porfiria aguda intermitente (AIP) es la causa del ataque. La protoporfirina fecal elevada y la coproporfirina son evidencia de porfiria variegata (VP), junto con un pico característico de fluorescencia de porfirina en suero. El aumento de la coproporfirina fecal sola sugiere coproporfiria hereditaria (HC). En ambas porfirias, porfiria vergata (VP) y coproporfiria hereditaria (HC), la relación entre el isómero de coproporfirina I y el isómero III es superior a 2.

Cuando las manifestaciones cutáneas son sospechosas de porfiria, la cuantificación de las porfirinas urinarias fraccionadas es la prueba de elección. El aumento de la excreción de uroporfirina urinaria y heptacarboxilato porfirina es un patrón diagnóstico de porfiria cutánea tardía (PCT). Si las reacciones cutáneas fototóxicas agudas están presentes con la primera manifestación en la primera infancia y el perfil de porfirina urinaria es normal o ligeramente aumentado, se recomienda la medición de porfirinas en los eritrocitos. Concentraciones elevadas de protoporfirina eritrocitaria superiores a 5 veces el límite superior de lo normal confirman el diagnóstico de protoporfiria eritropoyética (EPP).

Si bien las pruebas de actividad enzimática están disponibles, rara vez son necesarias para hacer un diagnóstico. Las pruebas genéticas permiten la identificación de la mutación específica que causa la enfermedad, y los avances recientes en la comprensión de la patogénesis molecular de las porfirias están preparando el camino para un diagnóstico más preciso y un tratamiento dirigido apropiado.

Diapositiva 10: Otras causas de porfirinas incrementadas

Una serie de afecciones distintas a las porfirias hereditarias pueden afectar el metabolismo de los precursores e intermedios del hemo, lo que da como resultado patrones de porfirinas elevadas en los fluidos corporales. La porfirinuria, más específicamente la coproporfirinuria, puede ser causada por varios trastornos, especialmente aquellos que afectan el hígado o la médula ósea, y por factores exógenos que afectan la biosíntesis o el metabolismo del grupo hemo.

El consumo excesivo de alcohol y los trastornos hepatobiliares, incluida la colestasis y la ictericia obstructiva, causan aumentos aislados de las coproporfirinas urinarias. Se observan patrones

Porfirias

similares en presencia de trastornos hereditarios del metabolismo de la bilirrubina, incluido el síndrome de Dubin-Johnson, el síndrome de Rotor y la enfermedad de Gilbert.

La intoxicación por metales pesados es otra causa del aumento de las porfirinas urinarias. El plomo y en menor medida, la toxicidad de mercurio y arsénico imitan los ataques agudos de porfiria y pueden desencadenar investigaciones de porfiria. La exposición al plomo causa la excreción característica de isómeros de ácido δ -(delta) aminolevulínico (ALA) y coproporfirina III en la orina y la acumulación de protoporfirina de zinc (ZPP) en los glóbulos rojos. La elevación del ácido δ -(delta) aminolevulínico (ALA) urinario es causada por la inhibición de la ácido delta-aminolevulínico (ALA) deshidratasa (ALAD) debido al desplazamiento de plomo del zinc en el centro catalítico de la enzima, parecido a la deficiencia de ácido delta-aminolevulínico deshidratasa (ALAD). El aumento de la coproporfirina III es causado por la inhibición del plomo de la coproporfirina oxidasa. La acumulación de protoporfirina de zinc (ZPP) resulta del plomo que causa una deficiencia de hierro intracelular que además permite que el zinc se convierta en el sustrato de la ferroquelatasa. El diagnóstico definitivo se logra al demostrar la presencia de concentraciones tóxicas del presunto metal pesado en la sangre y/o en la orina.

Diapositiva 11: Puntos para recordar

1. El laboratorio desempeña un papel esencial en el diagnóstico de porfirias agudas y no agudas.
2. Las porfirias agudas se diagnostican por la presencia de un aumento de porfobilinógeno en la orina.
3. La presencia de patrones característicos de excreción urinaria de porfirina ayuda a diferenciar las porfirias cutáneas.
4. Otras condiciones no hereditarias que afectan el hígado pueden causar elevación de porfirinas en los fluidos corporales.

Diapositiva 12: Referencias

Diapositiva 13: Gracias en nombre de www.TraineeCouncil.org

Gracias por acompañarme en esta Cápsula en Medicina de Laboratorio sobre "Porfirias". Soy Laura Parnas.