



MSD en colaboración con la Sociedad de Aparato digestivo de la Región de Murcia tienen el placer de invitarle al

## **I CURSO DE ACTUALIZACION EN HEPATOLOGIA DE LA REGION DE MURCIA**

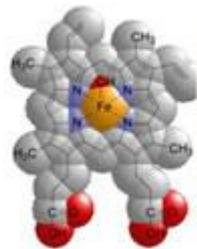
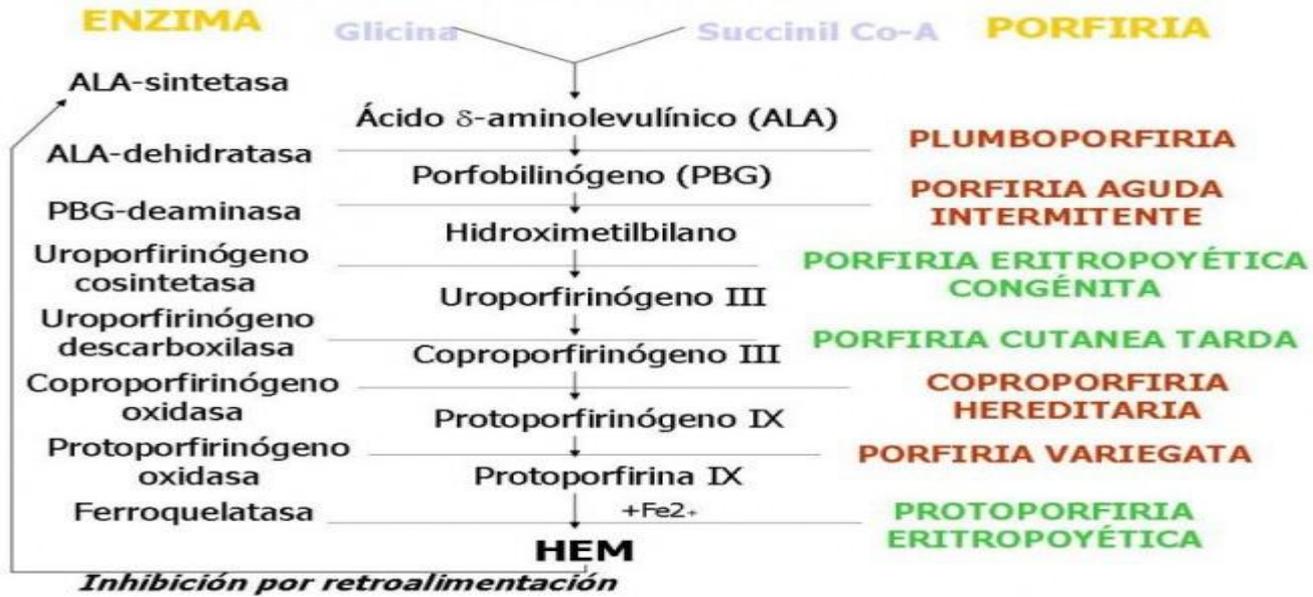
**20 abril , 25 mayo y 22 de junio de 2018**  
**16.00h Marla Center Murcia**



# PORFIRIAS

Senador Morán Sánchez

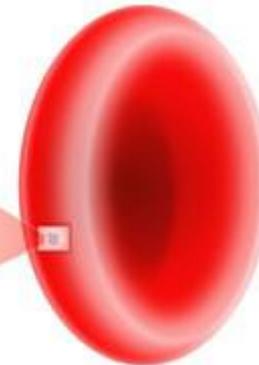
# CONCEPTO



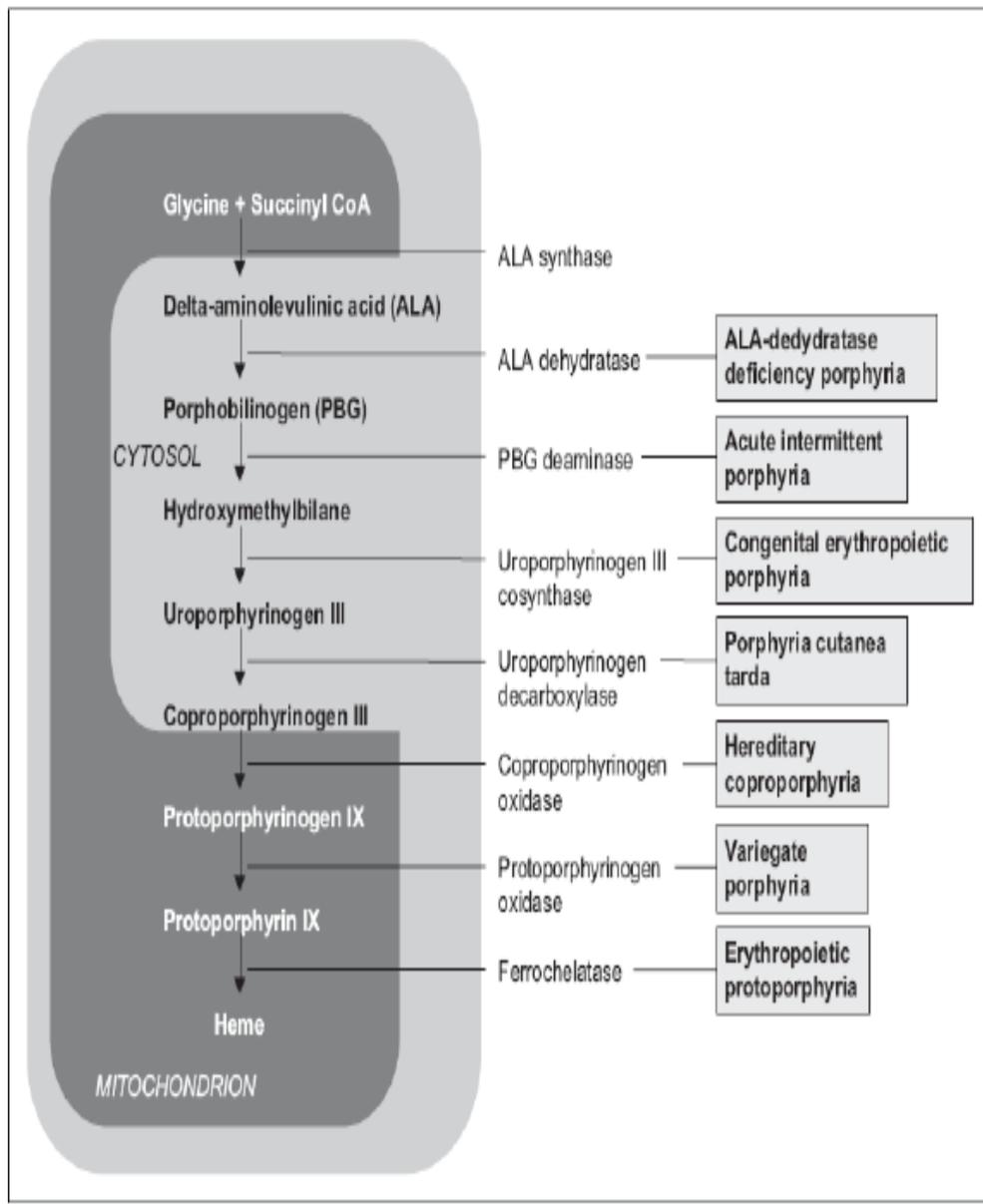
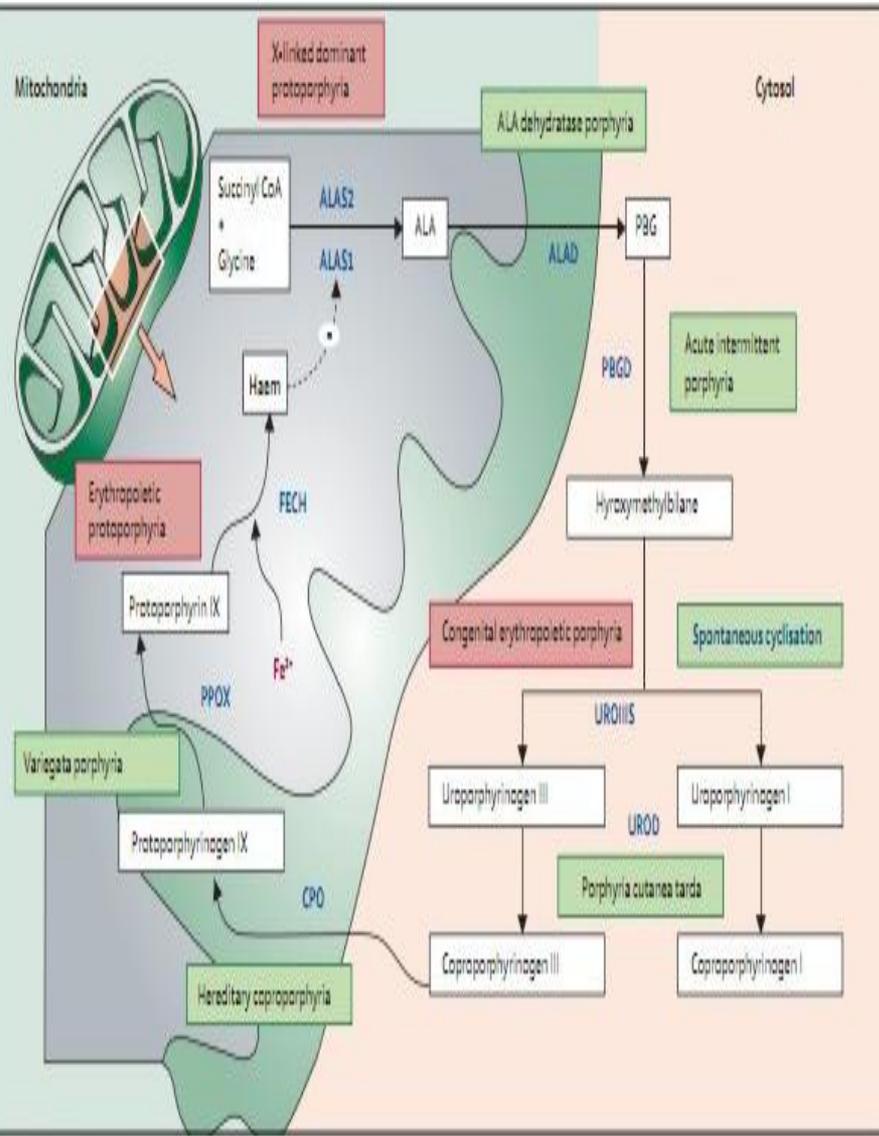
Heme



Hemoglobin

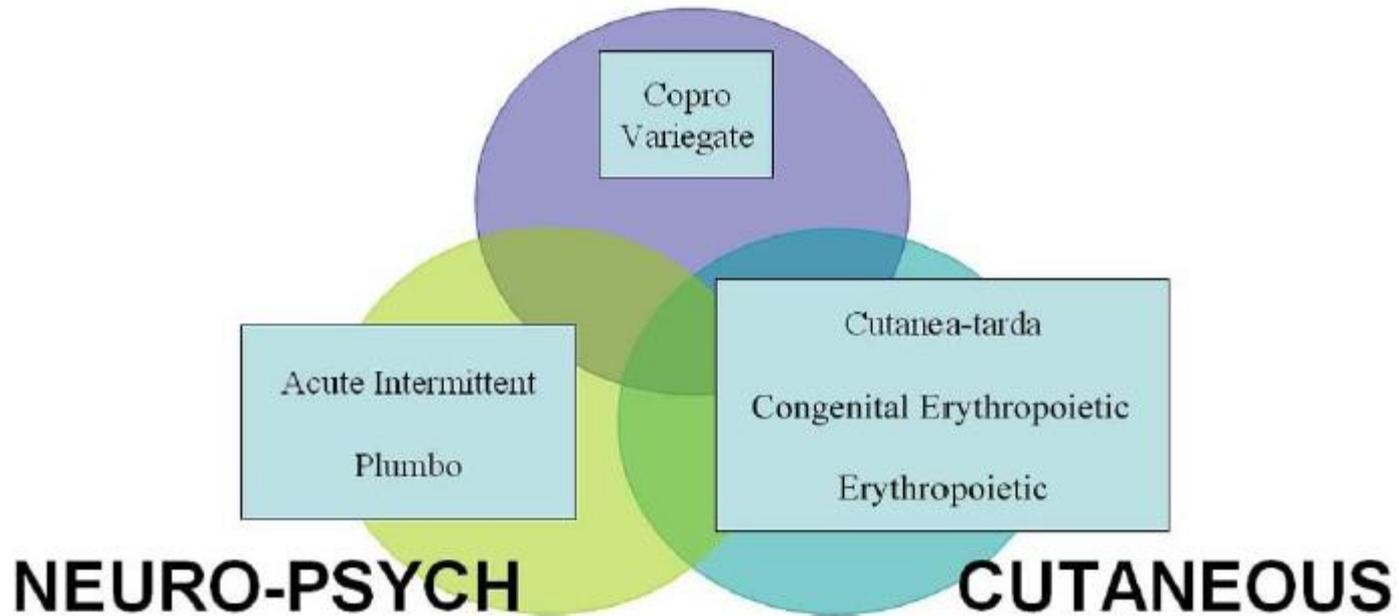


Erythrocyte

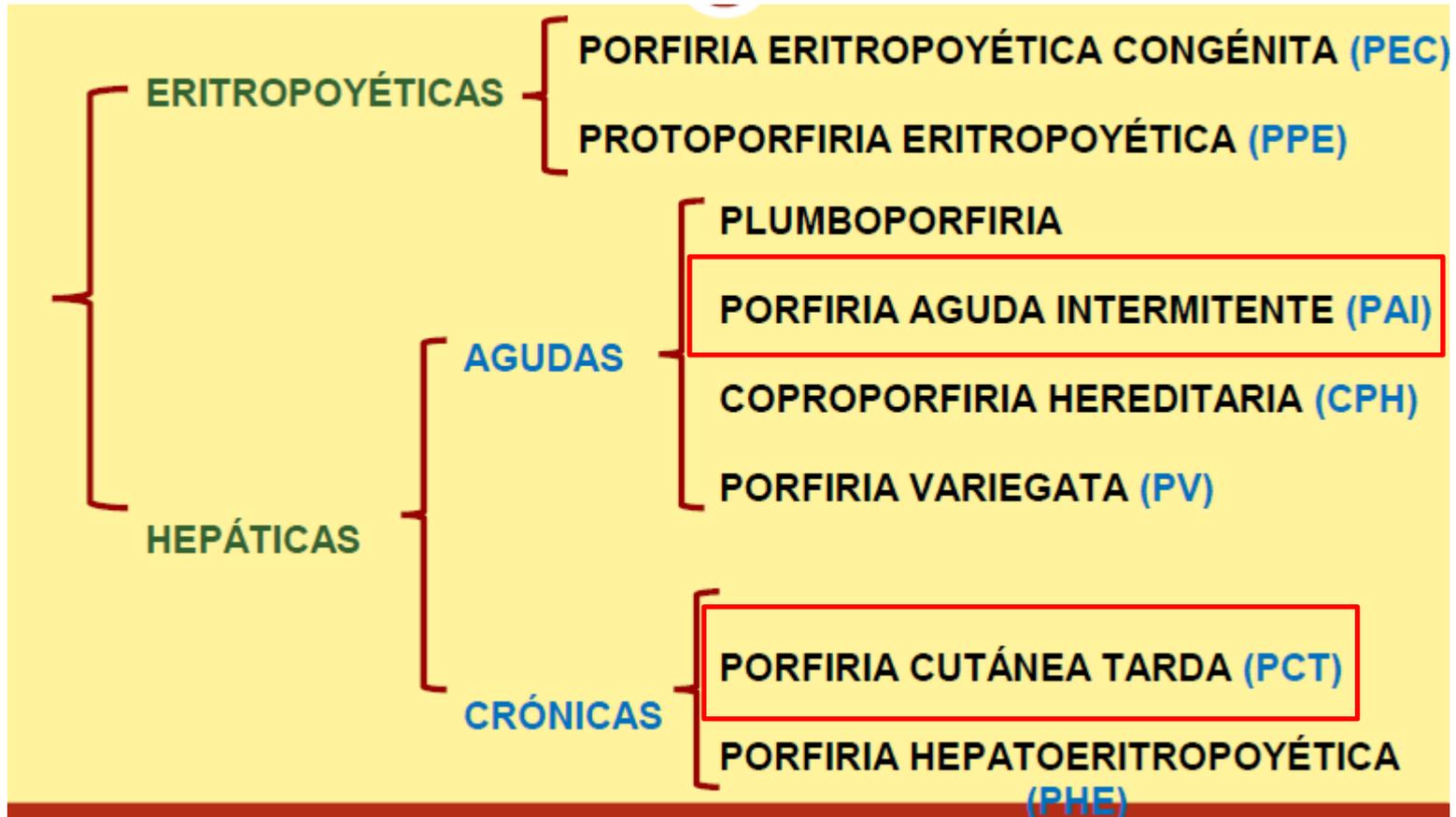


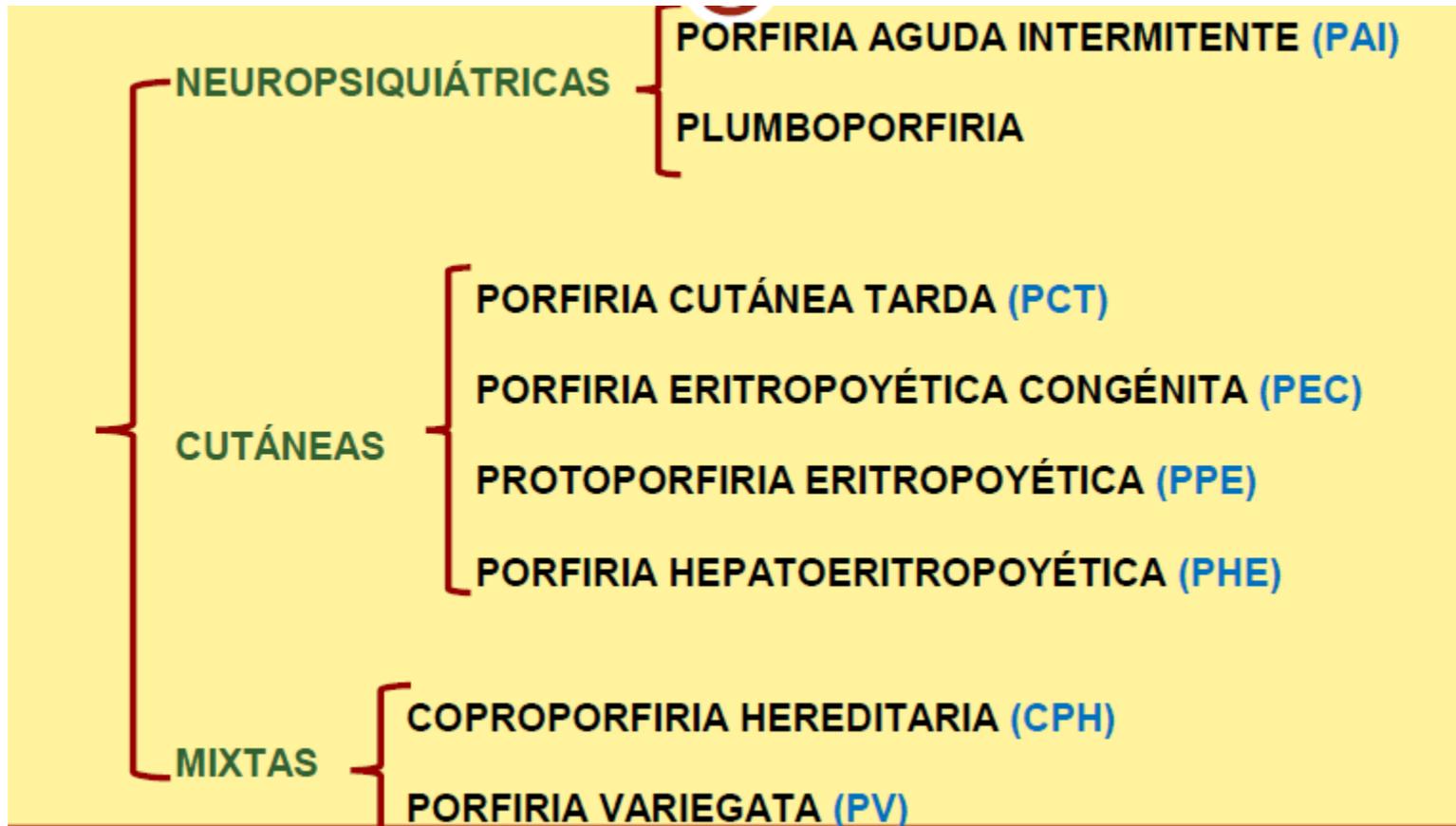
# CLINICA

## MIXED



# CLASIFICACION





# DXO

- METODOS DE CRIBADO
- CUANTITATIVOS
  - PRECURSORES
  - PORFIRINAS FRACCIONADAS
- ENZIMAS
- GENES

## Lampara de Wood

### TEST DE HOESCH

#### Reactivo de Ehrlich

1 g de 4-dimetilamino-benzaldehido

42 cc de Acido acético 100%

8 cc de Acido perclórico 70%

- Mezclar bien hasta la disolución y conservar en frascos de color topacio de 10 cc a 4°C protegidos de la luz.
- Estabilidad de 2 meses.
- Desechar en cada uso el frasco empleado debido a la oxidación del reactivo por el oxígeno del aire.

#### Realización de la prueba

Poner en un tubo de ensayo 2 cc de Reactivo de Ehrlich y añadir 2 gotas de la orina problema procedente de una micción casual.

En caso de test positivo, se produce una coloración rosada en la solución resultante analizada.

**Table 2.** Biochemical characteristics of the acute porphyrias in the urine

Porphyria type	d-aminolevulinic acid	Porphobilinogen	Uroporphyrin	Coproporphyrin
Variagate porphyria	++ to +++	++ to +++	+++	+++
Hereditary coproporphyria	Normal to ++	Normal to ++	++	+++
Acute intermittent porphyria	++ to ++++	++ to +++	+++	++
ALA-D deficiency-porphyria	+++	Normal	+	++

+ = *slightly increased*; ++ = *increased*; +++ = *highly increased* [1].

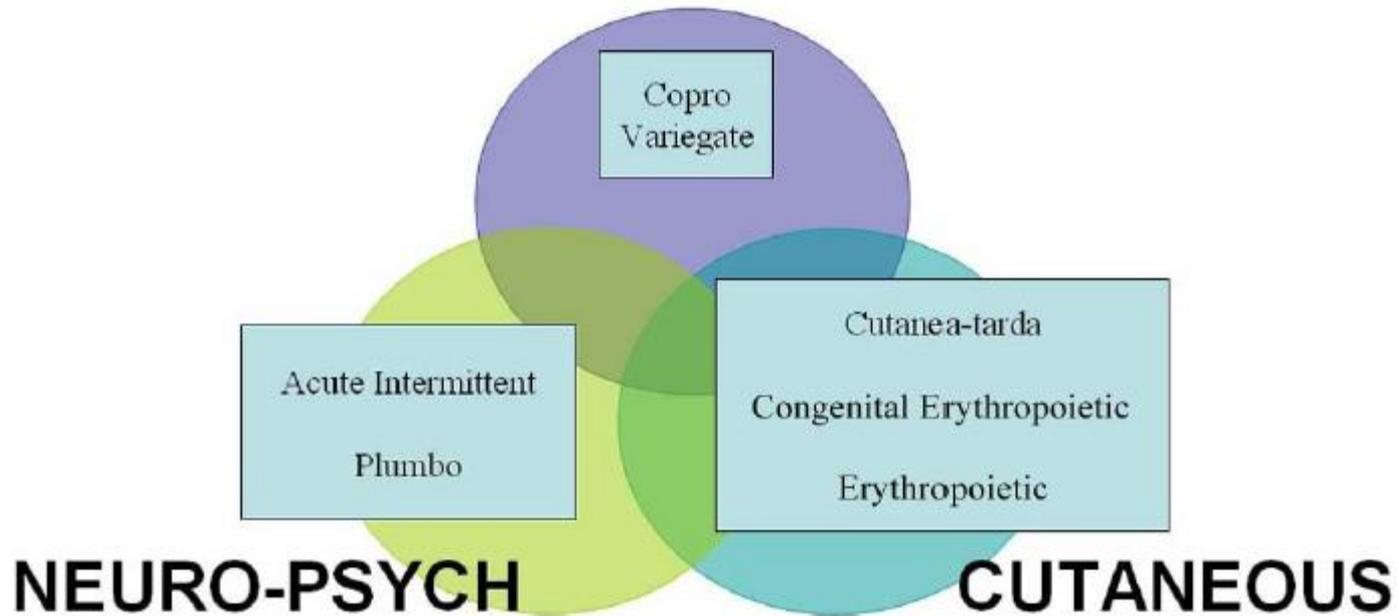
**Table 3.** Biochemical characteristics of the acute porphyrias in the feces

Porphyria type	Uroporphyrin	Coproporphyrin	Protoporphyrin
Variagate porphyria	Normal	+++	+++
Hereditary coproporphyria	++	+++	Normal to +
Acute intermittent porphyria	Normal to +	Normal to +	Normal to +
ALA-D deficiency-porphyria	Normal	+	+

+ = *slightly increased*; ++ = *increased*; +++ = *highly increased* [1].

# CLINICA

## MIXED



# PAI

- Porfiria aguda más frecuente en el mundo → excepto Chile y Sudáfrica
- Autosómica dominante → Déficit de Porfobilinógeno deaminasa (PBGD)
- Generalmente se manifiesta después de la pubertad
- Mujeres > hombres, rara en niños
- DIAGNÓSTICO:
  - ✓ ↑ ALA (orina) → 25-100 mg/día (↑20 veces)
  - ✓ ↑ PBG (orina) → 50 -200 mg/día (↑ 50-100 veces)
  - ✓ ↓ PBGD (< 50% actividad en glóbulos rojos) → PAI } Confirman porfiria aguda
- *Test Watson-Schwartz* → screening de PBG en orina
- *Test de Mauzerall y Granick* → cuantitativo
- Estudio DNA → ideal para establecer portadores de gen PAI  
→ detección de mutaciones PBGD (S=95%, E=100%)

# CLINICA

**Síntomas y signos que pueden acontecer en un ataque de porfiria aguda**

**(según orden de frecuencia y gravedad)**

Dolor abdominal cólico

Náuseas y vómitos

Diarrea

Estreñimiento

Taquicardia

Hipertensión arterial

Hiponatremia

Dolor muscular y de espalda

Parestesias

Disestesias

Neuropatía periférica motora y sensitiva (para y tetraparesia)

Parálisis

Encefalopatía

Crisis Convulsivas

Psicosis

Parálisis y depresión respiratoria

Coma

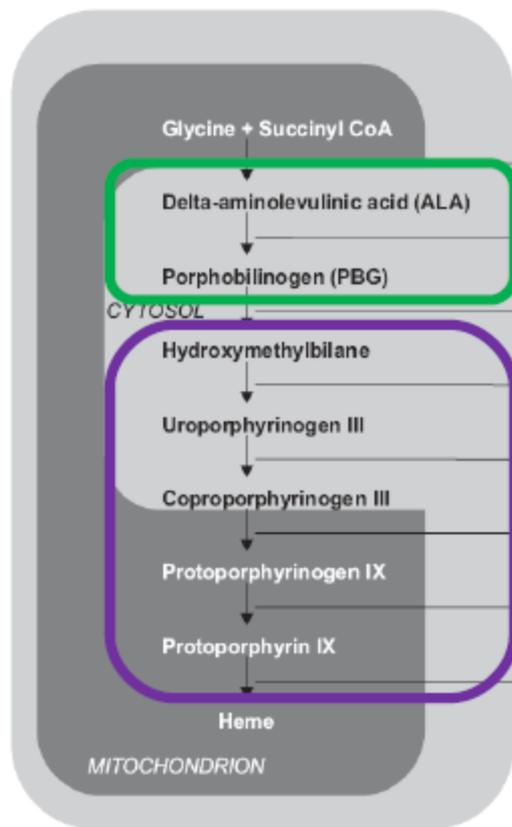
Muerte



**DESENCADENANTES**

Drogas  
Ingesta OH  
Tabaco  
↓Ingesta calórica  
Infecciones  
Stress  
Hormonas





- ALA synthase
- ALA dehydratase — ALA-dehydratase deficiency porphyria
- PBG deaminase — Acute intermittent porphyria
- Uroporphyrinogen III cosynthase — Congenital erythropoietic porphyria
- Uroporphyrinogen decarboxylase — Porphyria cutanea tarda
- Coproporphyrinogen oxidase — Hereditary coproporphyria
- Protoporphyrinogen oxidase — Variegate porphyria
- Ferrochelatase — Erythropoietic protoporphyria

**SIN SÍNTOMAS FOTOCUTÁNEOS**

↑

**ACUMULAN PRECURSORES DE PORFIRINAS**

**ACUMULAN PORFIRINAS**

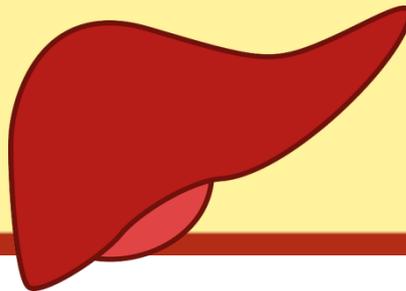
↓

**CON SÍNTOMAS FOTOCUTÁNEOS**

# PCT

- Porfiria más frecuente en el mundo
- Autosómica dominante → déficit de uroporfirinógeno decarboxilasa (UROD)

- Variante esporádica (adquirida) o PCT I
- Variante familiar (hereditaria) o PCT II



## DESENCADENANTES

Drogas  
Ingesta OH  
Estrógenos  
HD en pacientes IRC  
VHC y VIH  
Fe  
Hemocromatosis

**Table 1.** Classification of the acute and non-acute porphyrias highlighting important aspects of each variant

Acute porphyrias	Gene name and locus	Mode of inheritance	Important aspects
Acute intermittent porphyria	Porphobilinogen deaminase; 11q24.1-q24.2	Autosomal dominant	Most common acute porphyria in the world; no skin symptoms
Variagate porphyria	Protoporphyrinogen oxidase; 1q22-23	Autosomal dominant	Founder mutations identified in South Africa and Chile; skin symptoms can occur
Hereditary coproporphyria	Coproporphyrinogen oxidase; 3q12	Autosomal dominant	Rare; skin symptoms can occur
ALA-D deficiency porphyria	ALA dehydratase; 9q34	Autosomal recessive	Very rare (< 10 cases in the world reported)
Non-acute porphyrias	Gene name and locus	Mode of inheritance	Important aspects
Porphyria cutanea tarda	Uroporphyrinogen decarboxylase ; 1p34	Autosomal dominant	Most frequent type of porphyria worldwide; hereditary and acquired variant exist
Erythropoietic protoporphyria	Ferrochelatase; 18q21.3	Autosomal dominant	In approximately 5% of the cases severe liver disease can occur; recessive inheritance has been reported
Congenital erythropoietic porphyria	Uroporphyrinogen III synthase ; 10q25.3-q26.3	Autosomal recessive	Very severe clinical course; mutilations; hemolytic anemia; porphyrin deposition in bones and teeth
Hepatoerythropoietic porphyria	Uroporphyrinogen decarboxylase ; 1p34	Autosomal recessive	Homozygous variant of porphyria cutanea tarda; highly increased photosensitivity

# TRATAMIENTO

Manejo terapéutico de las porfirias agudas. Opciones de tratamiento	
<b>Prevención</b>	Prescribir drogas seguras (ver listado), evitar alcohol, tabaco, ayuno, y dietas hipocalóricas. Llevas dispositivos o tarjetas de alerta
<b>Soporte</b>	Interrumpir drogas porfirinogénicas
<b>Tratamiento específico</b> Reducir o detener la síntesis de HEMO Hiponatremia y ayuno	Hemina (4 mg/Kg/3-4 días consecutivos) Mantener la ingesta de fluidos y calorías Casos leves: dextrosa al 5-10% o glucosado (glucosa 200 g/día). Hiponatremia severa: suero fisiológico hipertónico 3% (500 mmol/L), corregir menos de 12 mmol/día
<b>Tratamiento de los síntomas</b>	
<i>Neuropatía autonómica</i>	
Dolor abdominal	Opiáceos (meperidina, morfina), AAS, dihidrocodeína y paracetamol
Vómitos y sedación	Clorpromazina y ondansetrón
Estreñimiento	Lactulosa
Hipertensión y taquicardia	Betabloqueantes (propranolol, atenolol, labetalol).
Alteración del esfínter urinario	Sondaje uretral.
Arritmias	Betabloqueantes. Valorar UCI
<i>Neuropatía periférica motora o sensitiva</i>	Programa de rehabilitación precoz
Dolor en extremidades, espalda o ambos	Opiáceos
Debilidad muscular	Fisioterapia precoz
Parálisis de musculatura respiratoria	Vigilancia en Cuidados intensivos. Ventilación mecánica si precisa
Parálisis bulbar (disartria, disfonía, disfagia)	Pésimo pronóstico: UCI, sonda nasogástrica, aspiraciones, ventilación, etc.
<i>Afectación de Sistema Nervioso Central</i>	
Insomnio y ansiedad	Lorazepam
Alucinaciones	Clorpromazina
Deterioro de nivel de conciencia	Vigilancia en UCI
Convulsiones	Seguimiento en UCI, corrección de la hiponatremia, diazepam (10 mg iv una vez sólo), clonazepam, sulfato de magnesio, gabapentina o clonazepam para tratamiento prolongado
Ataques recurrentes de presentación graves o graves	Mala calidad de vida, valorar trasplante hepático

## MEDICAMENTOS PROHIBIDOS



**Andrógenos**

**Barbitúricos**

**Antibióticos:** eritromicina, ácido pipemídico, cloranfenicol, clindamicina, ketoconazol, trimetoprim-sulfametoxazol, rifampicina, isoniazida

**Antiarrítmicos:** amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina

**Antiepilépticos:** carbamazepina, oxcarbazepina, primidona, valproato, fenitoína, diazepam

**Estrógenos y Progestágenos**

**Ergotáminicos y derivados**

**Inhibidores de MAO, Sertralina**

**Hidantoínas**

**Paracetamol en infusión iv**

**Quinina y derivados**

**Sulfamidas**

**Cardiovascular:** simvastatina, espironolactona, repaglinida, pioglitazona, nifedipino, alfa metildopa

**Pentoxifilina, clopidogrel**

**Tramadol**

**Terbinafina**

**Sumatriptán**

## MEDICAMENTOS AUTORIZADOS



**Aminoácidos**

**AAS**

**Betabloqueantes**

**Glucocorticoides**

**Penicilinas y ácido clavulánico**

**Acenocumarol, Warfarina**

**Digoxina**

**Heparina sódica y heparinas de bajo peso molecular (HBPM)**

**Hormonas tiroideas**

**Hormonas peptídicas**

**Inmunoglobulinas**

**Insulinas**

**Interferones**

**Análogos de LHRH**

**Paracetamol vía oral**

**Productos de contraste**

**Vacunas (precaución fiebre amarilla)**

**Vitaminas**

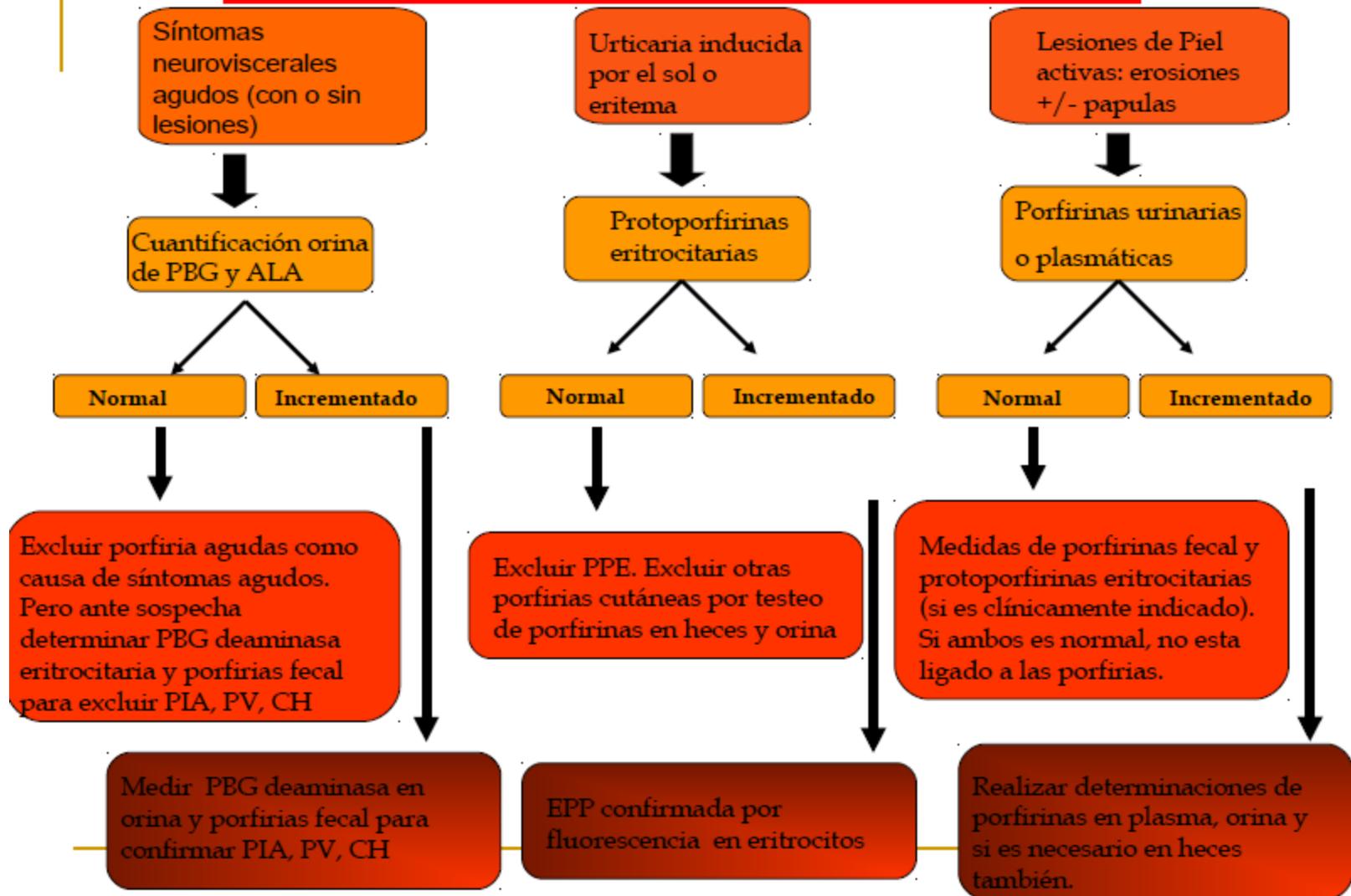
**Hierro oral**

**Toxina botulínica**

**Anestesia local: adrenalina, bupivacaína**

**Haloperidol**

• Algoritmo para el diagnóstico diferencial de las Porfirias



**Cuadro 1. Tipo, epidemiología y clínica de la porfirias agudas**

Tipo de herencia/gen locus	Porfirias agudas	Incidencia	Edad de presentación	Aspectos importantes
Autosómica dominante 11q24.1-q24.2	Porfiria Aguda Intermittente (PAI)	0,5-1 por 100.000* * La AEP informa de casos familiares en Murcia.	Segunda a cuarta década de la vida, muy rara antes de la pubertad.	Es la más común de las porfirias agudas; ataques agudos neurológicos pero sin síntomas cutáneos.
Autosómica dominante 1q22-23	Porfiria Variegata (PV)	1 caso por 300 en Sudáfrica, muy rara en el resto del mundo* * La AEP informa de casos familiares en Mallorca.	Segunda a tercera década de la vida, normalmente no antes de la pubertad.	Síntomas cutáneos similares a la PCT junto con ataques agudos neurológicos similares a PAI. Porfiria neurocutánea. Mutaciones fundacionales en Sudáfrica y Chile.
Autosómica dominante 3q12	Coproporfiria Hereditaria (CPH)	Muy rara (unos 50 casos descritos).	No se presenta habitualmente antes de la pubertad.	Ataques agudos similares a la PAI, aunque más leve, y síntomas cutáneos que incluyen eritema, ampollas, etc. Porfiria neurocutánea.
Autosómica recesiva 9q34	Porfiria por déficit de ALA deshidratada (PDALA)	Extremadamente rara (menos de 10 casos publicados).	Se ha descrito en edades de presentación temprana y tardía, en mayores de 50 años.	Síntomas neurológicos similares a la PAI, curso en ataques; no presenta fotosensibilidad ni síntomas cutáneos.



[www.juntadeandalucia.es/salud/export/.../guias\\_asistenciales/guia\\_porfirias.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/.../guias_asistenciales/guia_porfirias.pdf)