

RESUMENES DE DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICA

PORFIRIAS

GILBERTO MOLINA-BALLESTEROS,* † RAÚL GARZA-CHAPA, † JUAN DIEGO GONZÁLEZ † y MARCOS RAMÍREZ §

El término porfirias incluye a un conjunto de enfermedades, cada una de ellas con manifestaciones y características particulares, pero que tienen en común desajustes bioquímicos que involucran a la vía de síntesis del grupo hemo y que provocan la acumulación de algunos intermediarios de esa vía sintética, entre ellos, los compuestos conocidos con el nombre genérico de porfirinas.

Las porfirinas son pigmentos que poseen una estructura básica de cuatro anillos pirrólicos unidos por puentes de meteno. Las porfirinas individuales difieren entre sí de acuerdo a la naturaleza de las ocho posibles cadenas laterales y además, cada porfirina posee cierto número de estereoisómeros.

Síntesis de las porfirinas

La vía sintética de las porfirinas, y por tanto, del grupo hemo, se inicia a partir de dos moléculas sencillas: glicina, proveniente del almacén general de aminoácidos y succinato, activado por la coenzima A y proveniente del ciclo de Krebs (cuadro 1). Por acción

de la enzima delta-aminolevulínico-sintetasa, estas dos moléculas se combinan para formar el ácido delta-aminolevulínico (delta-AAL). Dos moléculas de delta-AAL son a su vez combinadas enzimáticamente por la delta-AAL-deshidratasa, para formar una molécula cíclica, monopirrólica, que es el porfobilinógeno (PBG).

Cuatro moléculas de PBG son enlazadas para dar lugar a un compuesto tetrapirrólico, el uroporfirinógeno (UPG), el que al ser descarboxilado se convierte en coproporfirinógeno (CPG), que a su vez es modificado para dar protoporfirinógeno (PPG). La autooxidación de este último compuesto da lugar entonces a la protoporfirina. Un átomo de hierro se inserta dentro de su molécula para formar la metaloporfirina hemo, producto final de esta vía sintética.

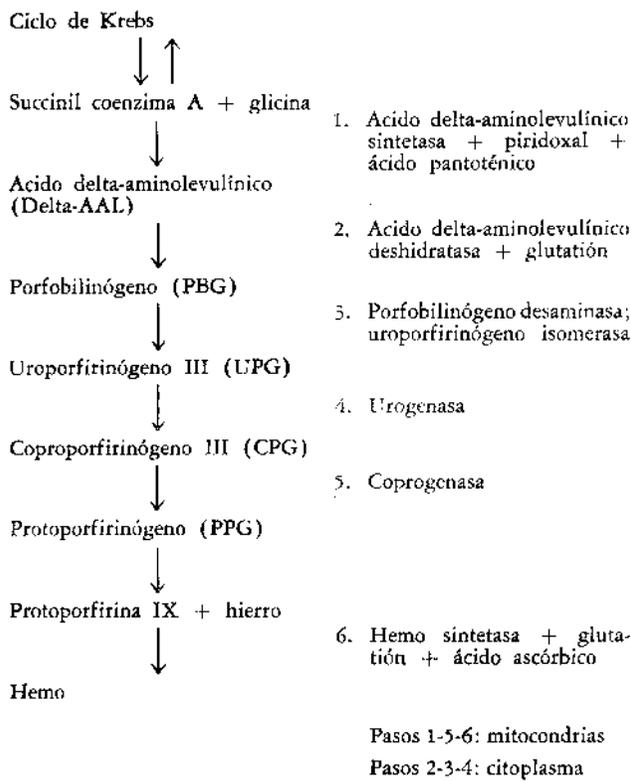
Las porfirinas más importantes que ocurren normalmente en el humano son: protoporfirina del tipo isómero III, uroporfirinas I y III y coproporfirinas I y III. La protoporfirina III está presente en la hemoglobina y es la más importante de las porfirinas desde un punto de vista fisiológico.

La coproporfina se excreta por orina y heces. Su concentración urinaria aumenta en ciertos tipos de porfiria, pero también en padecimientos adquiridos como envenenamiento por plomo, poliomiélitis, algunas enfermedades hepáticas, alcoholismo agudo, anemia he-

* Académico correspondiente.

† Unidad de Investigación Científica del Noreste. Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación. Subjefatura de Investigación Científica. Instituto Mexicano del Seguro Social.

§ Hospital de Especialidades. Instituto Mexicano del Seguro Social. Monterrey, N. L.



Aspectos diagnósticos

Las manifestaciones clínicas de las porfirias reflejan por una parte las alteraciones de la síntesis del grupo hemo, en cualquiera de sus muchas funciones (hemoglobina, mioglobina, citocromos, peroxidasa) y por otra parte, la acumulación, en los tejidos, de uno o varios de los intermediarios de la vía de síntesis de las porfirinas.

Síntomas viscerales que mimetizan peligrosamente cuadros de abdomen agudo se observan en la porfiria intermitente aguda y, con menos frecuencia, en la porfiria cutánea tardía. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con apendicitis aguda, úlcera gástrica perforada, pancreatitis aguda, intoxicación aguda por plomo y algunos otros cuadros de vientre agudo frecuentes. Las manifestaciones neurológicas van desde cefaleas y cuadros de neurosis o psicosis hasta alteraciones bulbares que pueden llegar a ocasionar la muerte, en particular en la porfiria intermitente aguda.

La presencia de cantidades elevadas de algunos intermediarios del hemo en la piel da lugar a fotosensibilidad; esto se ve en las porfirias eritrocíticas y en la porfiria cutánea tardía.

Un hallazgo clínico orientador hacia algunas variedades de porfiria eritropoyética es la coloración rojo a vinosa que adquiere la orina cuando se la expone a la luz, como consecuencia de la oxidación de algunos compuestos pirrólicos que en forma normal son incoloros. Además de su coloración visible, estos compuestos oxidados fluorescen a longitudes de onda de alrededor de 400 nm. y su determinación constituye una base importante para el diagnóstico paraclínico de las porfirias.

El diagnóstico por el laboratorio se basa en la demostración de cantidades anormalmente grandes de porfirinógenos, porfirinas o sus precursores (ácido delta-aminolevulínico, porfobilinógeno, coproporfirinas) en orina y heces fecales (cuadro 2).

molítica y enfermedad de Hodgkin. Por lo que concierne a la uroporfirina, se excreta normalmente por la orina en cantidades muy pequeñas, que aumentan moderadamente en el envenenamiento por plomo y mucho en pacientes con algunos tipos de porfiria.

Clasificación de las porfirias congénitas

De acuerdo con el sitio en que se localice la lesión bioquímica, los defectos en el metabolismo de las porfirinas se catalogan en dos grupos principales:

Porfirias eritrocíticas

- a. Porfiria congénita eritropoyética
- b. Protoporfirina eritropoyética

Porfirias hepáticas

- c. Porfiria intermitente aguda (PIA)
- d. Porfiria cutánea tardía hereditaria (PCT), en sus subtipos: mixta, *variegata*, protocoproporfirina, sudafricana, caucásica.

Otras formas descritas de porfiria, probablemente representen variantes de los tipos hepáticos.

Terapéutica

Las porfirias pueden permanecer en forma latente por tiempo indefinido y sólo hacerse manifiestas por la acción de ciertos factores precipitantes. La detección oportuna en el paciente asintomático o no diagnosticado previamente, así como la explicación adecuada de la naturaleza de la enfermedad son de importancia primordial en el manejo de las porfirias.

Para prevenir la aparición de síntomas, es necesario hacer saber al paciente que la exposición a la luz solar, las infecciones cutáneas y la ingestión de alcohol son factores precipitantes en la porfiria cutánea tardía y además, que en otros tipos de porfiria (intermitente

Cuadro 2 Algunos hallazgos químicos y aspectos clínicos de las porfirias

Desorden	Herencia	Edad de instalación clínica	Involucración primaria	Hallazgos químicos	Orina	Heces	Eritrocitos	Síntomas primarios
Porfiria congénita eritropoyética	Autosómica recesiva	Nacimiento a 5 años	Eritropoyética	Uroporfirina I	↑↑	↑	↑↑	Fotosensibilidad importante
				Coproporfirina I	↑	↑↑	↑	
				Protoporfirina	N	N	N	
Protoporfirina eritropoyética	Autosómica dominante	Niñez (generalmente)	Eritropoyética	Uroporfirina III	N	N	N	Fotosensibilidad moderada
				Coproporfirina III	↑	↑	N-↑	
				Protoporfirina	N	↑↑	↑↑	
Porfiria intermitente aguda	Autosómica dominante	Adulto	Hepática	Fase aguda	↑↑	—	—	Síntomas neurológico-visceral moderados graves
				PBG	↑↑	—	—	
				Porfirinas	N-↑	N-↑	N	
				AAL	↑	—	—	
				Fase remisión	↑	—	—	
				Porfirinas	N	N-↑	N	
Porfiria cutánea tardía	Autosómica dominante	Adulto	Hepática	Fase aguda	↑↑	—	—	Fotosensibilidad moderada o grave y síntomas neurológico-visceral
				PBG	↑↑	—	—	
				Porfirinas	↑-↑↑	↑↑	N	
				AAL	N	—	—	
				Fase remisión	N	—	—	
				PBG	N	—	—	
Porfiria hepática adquirida	No hay	Adulto	Hepática	Porfirinas	N-↑	↑↑	N	
				AAL	N	—	—	
				PBG	N	—	—	
				Porfirinas	↑↑	—	—	

Modificado de Levere, R. D. y Kappas, A.³

aguda, *variegata* y coproporfiria hereditaria), los factores precipitantes incluyen medicamentos, procesos infecciosos y deficiencias nutricionales. Entre los medicamentos que precipitan la crisis aguda de la enfermedad se incluyen barbitúricos, sulfonamidas, griseofulvina, clordiazepóxido, meprobamato, difenilhidantoínas, metosuximida, dicloroalfebenazona, glutetimida, pirazolonas, imipramina, derivados del cornezuelo de centeno, tolbutamida, así como algunos estrógenos y anticonceptivos por vía bucal.

Durante las crisis aguda de las porfirias se recomienda una dieta alta en carbohidratos o la administración parenteral de solución glucosada hipertónica. La administración de glucosa por vía bucal o parenteral debe ser de 400 a 500 g. por día, con lo que disminuye la excreción de precursores de porfirinas en la porfiria intermitente aguda y la excreción de porfirinas y sus precursores en la porfiria *variegata*, probablemente por bloqueo de ciertas enzimas hepáticas. La respuesta clínica a la administración de cantidades elevadas de carbohidratos varía de una recuperación espectacular a una respuesta mínima o nula. El dolor abdominal puede ser controlado con la administración de clorpromazina o de otras fenotiazinas y cuando es muy grave, está indicada la administración de meperidina.

También es útil la alcalinización de la orina, mediante la administración de bicarbonato de sodio por vía bucal o parenteral, hasta obtener un pH urinario de 7 a 8, lo que facilita la excreción urinaria de coproporfirinas, principalmente en la porfiria cutánea tardía y de delta-aminolevulato en la porfiria intermitente aguda. Algunos autores recomiendan el uso de carotenos para disminuir el problema de fotosensibilidad.

El uso de la diálisis peritoneal o extracorpórea ha sido de gran utilidad en el tratamiento de la crisis aguda. Estos procedimientos deben ser instituidos en forma temprana antes de la aparición de complicaciones neurológicas avanzadas, que pueden limitar la utilidad del procedimiento.

La administración intravenosa de hematina, aún en fase de valoración experimental, ha demostrado ser un método terapéutico valioso y tal vez la solución para el tratamiento de la porfiria intermitente aguda; se ha tenido éxito aun en casos con complicaciones avanzadas. El mecanismo probable de su acción radica en que se produzca inhibición de la producción de la sintetasa del ácido delta-aminolevulínico en el hígado.

Consejo genético en las porfirias

El consejo genético para las porfirias, cuyos mecanismos hereditarios son conocidos (cuadro 2), debe ser

analizado separadamente para las autosómicas dominantes y las recesivas.

A. *Herencia autosómica dominante.* Aquí la probabilidad de que un hijo de una persona afectada herede el mismo gen es de 50 por ciento. Los hijos afectados transmitirán el gen anormal en la misma forma en que su padre afectado, pero los hijos normales no lo transmiten a futuras generaciones.

Sin embargo, en el caso de las porfirias que obedecen a este tipo de mecanismo hereditario, es necesario tener en cuenta que:

1. Frecuentemente los hermanos, los padres, los hijos y otros familiares de un individuo afectado no manifiestan clínicamente la enfermedad, es decir el gen no ha "penetrado". En estos casos es conveniente hacer análisis bioquímicos en las personas clínicamente sanas con el fin de descartar con más precisión la posibilidad de que posean un gen latente.

2. En ocasiones puede presentarse un paciente que clínicamente manifiesta una porfiria que se sabe tiene un mecanismo hereditario, pero si se hace una historia familiar no se encuentran antecedentes. En tales casos la causa de la enfermedad puede ser una mutación *de novo* o una fenocopia. En la primera situación, el riesgo de que aparezca otro hermano afectado es muy bajo, pero el riesgo de que un individuo enfermo, por un gen mutante nuevo, tenga hijos afectados es de 50 por ciento.

En el caso de una fenocopia, causada quizá por factores ambientales, genéticamente el riesgo de recurrencia en cualquier familiar es mínimo; pero si el agente ambiental sigue presente, este riesgo puede ser muy elevado.

B. *Herencia autosómica recesiva.* Aquí el paciente enfermo es homocigótico y heredó de cada padre heterocigótico asintomático un gen anormal. Cuando los dos progenitores son portadores, existe riesgo de 25 por ciento para los hijos, en el sentido de verse afectados por la enfermedad.

Cuando una persona afectada se une con otra normal, en la cual no existen antecedentes familiares del padecimiento, la probabilidad de que tengan un hijo con porfiria es mínima, pero todos sus hijos normales serán portadores asintomáticos del gen mutante. Generalmente las personas afectadas aparecen inesperadamente en las familias, pero el riesgo aumenta en el caso de matrimonios consanguíneos.

En vista de que el riesgo de que aparezca un porfírico homocigótico recesivo es de 25 por ciento en matrimonios entre portadores asintomáticos, actualmente se está investigando la posibilidad de detectar bioquímicamente a estos portadores y tomar las precauciones debidas en los recién nacidos de estas personas así identificadas.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Cartwright, G. E.: *Trastornos del metabolismo de las porfirinas*. En: Harrison: *Medicina interna*. 4a. ed. México. La Prensa Médica Mexicana, 1973, p. 678.
2. Hsia, D. Y. Y.: *Inborn errors of metabolism*. 2a. ed. Chicago, Year Book Medical Publishers Inc. 1968, vol. I, p. 333.
3. Levere, R. D. y Kappas, A.: *The porphyric diseases of man*. Hosp. Pract. 5:61, 1970.
4. Marver, H. S. y Schmid, R.: *The porphyrias*. En: *Metabolic basis of inherited disease*. 3a. ed. Stanbury, J. B. y col. (Eds.). Nueva York, McGraw-Hill Book Company, 1972, página 1087.
5. Motulsky, A. G., y Hecht, P.: *Genetic prognosis and counseling*. Amer. J. Obst. Gyn. 90:1227, 1960.
6. Stein, J. A. y Tschudy, D. P.: *Acute intermittent porphyria: a clinical and biochemical study of 46 patients*. Medicine (Baltimore). 49:1, 1970.

Convocatoria para la Certificación en Psiquiatría

EL CONSEJO MEXICANO DE PSIQUIATRÍA, en cumplimiento de sus Estatutos Generales y por medio de su Comisión de Exámenes, convoca a los médicos especialistas en psiquiatría que reúnan los requisitos señalados en la presente convocatoria, a presentar el examen de CERTIFICACIÓN EN PSIQUIATRÍA.

BASES

1. De acuerdo con los Estatutos Generales del C.M.P., el candidato deberá reunir los siguientes requisitos:

- 1.1 Debe tener título de médico, extendido por una escuela de medicina de reconocido prestigio en el país, y si es extranjero, aprobado por la Secretaría de Educación o la Universidad Nacional Autónoma de México.
- 1.2 Estar debidamente autorizado para ejercer la medicina por la Dirección General de Profesiones, y tener registro de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.
- 1.3 Deberá tratarse de una persona intachable en conducta profesional.
- 1.4 Haber recibido un adiestramiento adecuado en psiquiatría, como especialidad de la medicina y tener la experiencia clínica requerida.
- 1.5 Deberá tener un mínimo de cinco años de actividad en el campo de la especialidad. Por lo menos dos de los cuales, deberán consistir en un adiestramiento especializado, obtenido en

centros apropiados, y los dos o tres años restantes, deberán consistir en práctica clínica con responsabilidad en el cuidado de enfermos.

2. De acuerdo con el reglamento interno de la Comisión de Exámenes del C.M.P., el examen se llevará a cabo en dos etapas: a) Examen de conocimientos teóricos, que se efectuará el día 5 de octubre de 1977 a las 8:00 horas. b) Examen clínico-práctico de habilidades, que se efectuará dentro de la segunda quincena del mes de noviembre de 1977. El sitio del examen se dará a conocer un mes antes de la fecha señalada.

3. Procedimientos

- 3.1 Enviar la solicitud de examen al Secretario-Tesorero, quien, a vuelta de correo, entregará una copia de los estatutos generales, el reglamento de exámenes, una forma de *curriculum vitae* y las instrucciones necesarias para que se continúe con los trámites.
- 3.2 La fecha límite para la recepción de solicitudes, será el día 15 de agosto de 1977.

NOTA: Favor de dirigir su correspondencia al Secretario-Tesorero, Dr. Carlos Campillo Serrano, Insurgentes Sur, No. 1748, Desp. 502, México, 20, D.F. Para cualquier información adicional, dirigirse a la misma persona y dirección, o al teléfono 534-67-01, de lunes a viernes de 16:30 a 21:00 horas.