

Enfermedades metabólicas

PORFIRIAS HEPÁTICAS

ENF. DE WILSON pág. 193 HEMOCROMATOSIS pág. 200 DÉFICIT DE α -1-ANTITRIPSINA pág. 206

ROCÍO GONZÁLEZ
Y RAÚL J. ANDRADE
Unidad de Hepatología. Servicio
de Aparato Digestivo. Hospital
Universitario Virgen de la
Victoria. Facultad de Medicina.
Málaga. España.

Puntos clave

- Las porfirias se producen por defectos enzimáticos congénitos de la síntesis del grupo hemo. Las manifestaciones clínicas pueden ser crisis agudas, lesiones cutáneas o formas mixtas y se deben al depósito de las porfirinas anteriores a la enzima defectuosa.

- Hay muchos tipos de porfirias, y aunque potencialmente en todas se puede producir afectación hepática, las que con mayor frecuencia la originan son la protoporfiria eritropoyética y la porfiria cutánea tarda.

- La afectación hepática más grave de la protoporfiria eritropoyética es el fallo hepático fulminante, poco frecuente pero letal en la mayoría de los casos, y es por esto que cuando sobreviene hay que considerar el trasplante hepático.

- La porfiria cutánea tarda suele asociarse al virus de la hepatitis C y las alteraciones hepáticas pueden desencadenarse por el exceso hepático de hierro, por lo que están indicadas las flebotomías. Estos pacientes presentan mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma.

Porfirias hepáticas

Las porfirias son enfermedades metabólicas ocasionadas por deficiencias enzimáticas de la biosíntesis del grupo hemo y caracterizadas por una sobreproducción, acumulación y excreción de precursores y/o porfirinas anteriores al defecto enzimático (fig. 1). La síntesis del grupo hemo tiene lugar tanto en el hígado (15-20%) como en la médula ósea (75-80%). Las vías metabólicas son esencialmente iguales en ambos tejidos, pero el control de la síntesis puede diferir, por lo que se pueden distinguir dos grandes grupos de porfirias: las eritropoyéticas y las hepáticas. El defecto en las porfirias se transmite con herencia autosómica dominante, con excepción de la porfiria eritropoyética congénita, el déficit de ALA-deshidratasa y la porfiria hepatoeritropoyética, que son recesivas. En los casos de herencia autosómica dominante los heterocigotos conservan una actividad enzimática de aproximadamente el 50%, la de los homocigotos es mucho menor y, por ello, en éstos últimos la frecuencia y gravedad de la clínica es más prominente. Se estima que sólo el 80-90% de los portadores presentará la enfermedad en algún momento de su vida¹. En los casos autosómicos recesivos, ya señalados, la sintomatología aparecerá en los homocigotos.

Desde el punto de vista clínico, las porfirias (hepáticas y eritropoyéticas) se dividen en agudas, con síntomas neurológicos notables y potencialmente letales, cutáneas y formas mixtas² (tabla 1).

Porfirias agudas

Las crisis porfirínicas (dolor abdominal, trastornos neurológicos y psíquicos), pueden producirse en la porfiria aguda intermitente, la porfiria variegata, la coproporfiria hereditaria y el déficit de ALA-deshidratasa o aguda de Doss.

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal intenso, acompañado de síntomas neurológicos y psiquiátricos³. Los síntomas neurológicos más comunes son las parestesias, sobre todo en los brazos, déficit sensorial periférico y una debilidad que puede progresar a parálisis ascendente o cuadriplejía, similar al síndrome de Guillain-Barré⁴. Los síntomas psiquiátricos incluyen histeria, depresión, psicosis, confusión, alucinaciones, convulsiones o coma⁵. Además, suelen aparecer náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, hipertensión arterial y, en algunas ocasiones, retención urinaria. La patogenia de las crisis agudas no está clara, se postula que la afectación neurológica podría estar ocasionada por el aumento de radicales libres⁶, neurotoxicidad directa de precursores porfirínicos o del ácido aminolevulínico⁷, probablemente por su similitud con el ácido γ -aminobutírico, importante inhibidor del sistema nervioso central, o por déficit del hemo neuronal que repercute en la producción de algunos neurotransmisores.

Los episodios agudos pueden precipitarse por diferentes factores⁸ (tabla 2), como algu-

Tabla 1. Clasificación clínica de las porfirias

Predominantemente neurológicas	Predominantemente cutáneas	Mixtas
Porfiria aguda intermitente Déficit de ALA-deshidratasa	Protoporfiria eritropoyética congénita Porfiria cutánea tarda Coproporfiria hereditaria Porfiria variegata	

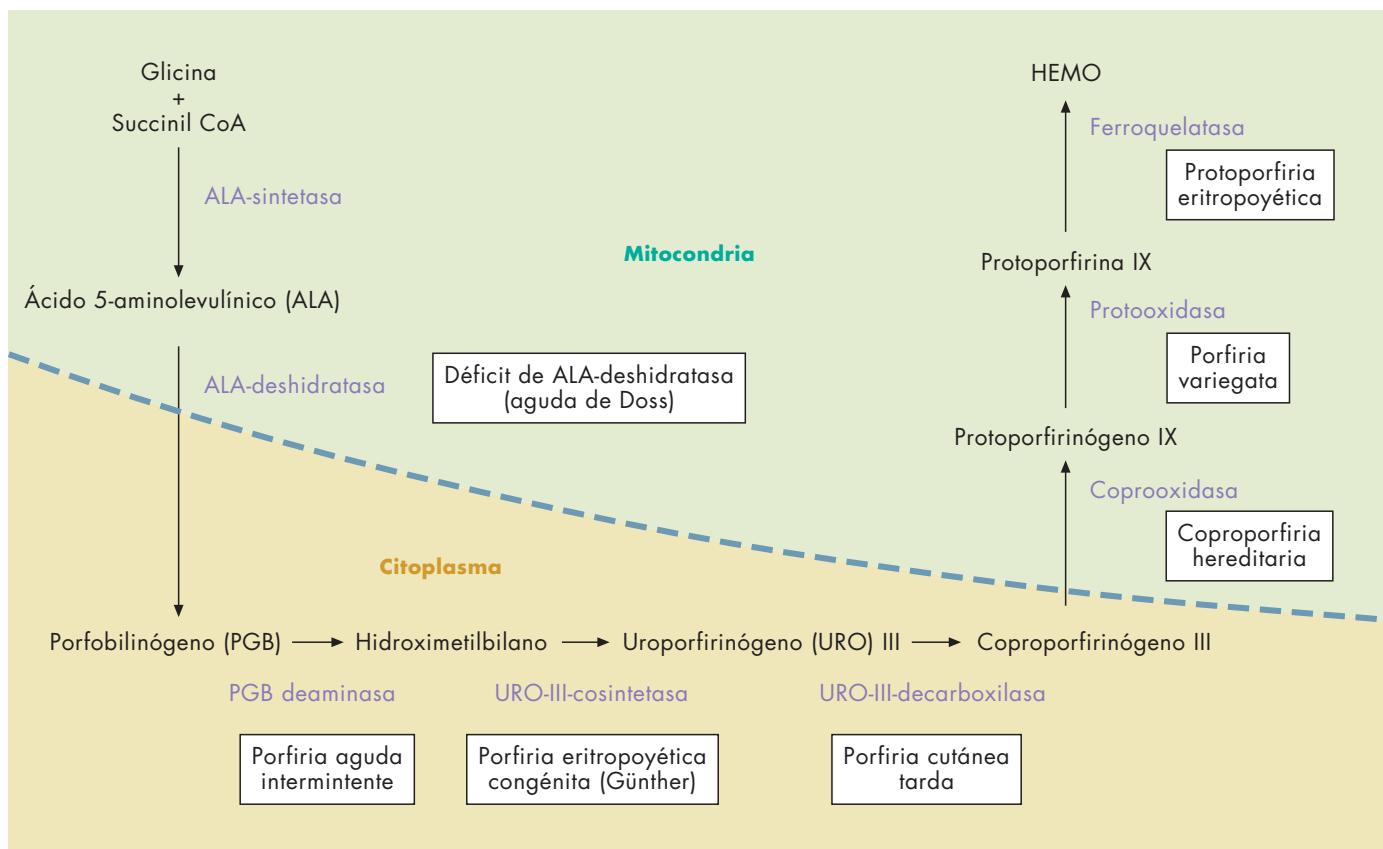


Figura 1. Clasificación de las diferentes porfirias en relación con su respectivo defecto enzimático.

nos fármacos, corticoides y hormonas. Esto podría explicar por qué en muchos casos el primer episodio coincide con la pubertad. Varios tipos de drogas ilícitas, como las anfetaminas o la cocaína y derivados, también desencadenan los episodios. Otros factores son el alcohol, el tabaco, el ayuno o las infecciones⁹. En algunas mujeres los ataques ocu-

rren en la fase premenstrual del ciclo o durante el embarazo. La frecuencia e intensidad de los episodios es muy variada; en algunos casos la enfermedad permanece latente durante toda la vida, incluso en presencia de factores precipitantes; en otros, los pacientes experimentan ataques repetidos, incluso en ausencia de factores desencadenantes.

Tabla 2. Factores que pueden precipitar un ataque agudo de porfiria

Fármacos: barbitúricos, estrógenos, progesterona, sulfonamidas, metildopa, danazol, diazepam, fenitoína, carbamacepina, sulfonilureas, cloranfenicol, tetraciclinas y algunos antihistamínicos

Ayuno

Tabaco

Alcohol

Drogas: marihuana, éxtasis, anfetaminas y cocaína

Infecciones

Estrés emocional o físico

Premenstruación y embarazo

Lectura rápida



Las porfirias son un grupo de alteraciones metabólicas caracterizados por errores enzimáticos en la síntesis del grupo hemo de la hemoglobina.

La síntesis del grupo hemo tiene lugar tanto en el hígado como en la médula ósea, y por ello se distinguen 2 grandes grupos de porfirias: las eritropoyéticas y las hepáticas.

La mayoría de las porfirias tiene una herencia autosómica dominante.



Lectura rápida



Se estima que sólo el 80-90% de los portadores desarrollará la enfermedad en algún momento de su vida.

Desde el punto de vista clínico, las porfirias se dividen en formas agudas, cutáneas y mixtas.

Las crisis porfirínicas se caracterizan por dolor abdominal, trastornos neurológicos y psíquicos. Estas crisis pueden aparecer en la porfiria aguda intermitente, la variegata, la coproporfiria hereditaria y en el déficit de ALA-deshidratasa.

Los principales factores desencadenantes de las crisis agudas de porfiria son diversos fármacos, drogas ilegales, tabaco, ayuno e infecciones.

Las manifestaciones cutáneas más frecuentes de las porfirias son las vesículas y las ampollas que aparecen, principalmente, en las zonas expuestas a la luz. Pueden ocurrir en cualquier tipo de porfiria, excepto en la aguda intermitente y en el déficit de ALA-deshidratasa.

Las porfirias que con mayor frecuencia producen afectación hepática son la protoporfiria eritropoyética y la porfiria cutánea tarda.



Tabla 3. Principales características de las porfirias

	Porfiria eritropoyética	Protoporfiria eritropoyética	Porfiria cutánea tarda	Porfiria aguda intermitente
Herencia	AR	AD	AD o adquirida	AD
Edad de aparición	Infancia	1-4 años	3. ^a -4. ^a décadas	15-40 años
Incidencia	Muy rara	Frecuente	La más frecuente	1,5/10.000
Defecto enzimático y lugar de expresión	Déficit de URO-III-cosintetasa en médula ósea	Déficit de ferroquelatasa en hígado y médula ósea	Déficit de URO-III-decarboxilasa en hígado	Déficit de PBG deaminasa en hígado
Fotosensibilidad	Marcada, desde los primeros meses de vida	Leve a grave, inmediata tras exposición solar	Moderada-grave	Ausente
Clínica cutánea	Primeros ampollas, erosiones, hipertricosis; después atrofia, cicatrices y graves mutilaciones en cara y manos	Placas edematosas, eritema, urticaria, cicatrices en cara y manos, erosiones, costras y arrugas	Fragilidad cutánea, vesículas, ampollas, quistes de millium, hipertricosis malar, hiperpigmentación	Ausente
Clínica sistémica	Anemia hemolítica, eritrodoncia, esplenomegalia	Anemia de forma ocasional Afectación hepática	Diabetes mellitus en un 25%, aumento depósitos de hierro hepáticos	Ataques agudos de dolor abdominal, náuseas, vómitos, neuropatía motora, alteraciones psicóticas
Alteraciones de laboratorio	Orina y heces: coproporfirina I	Orina: nada Heces: protoporfirina, coproporfirina	Orina: uroporfirina, 7-carboxilatoporfirina Heces: isocoproporfirina	Orina: ALA < PBG

AR: autosómica recesiva; AD: autosómica dominante.

pigmentarios e hipertricosis, sobre todo periorbitaria y malar. La formación de ampollas y las infecciones reiteradas pueden generar graves mutilaciones. Las lesiones dérmicas no sólo se desencadenan por la luz solar, también por la fluorescente y por las luces comunes.

Lesión hepática en las porfirias

La afectación hepática es posible en la mayoría de las porfirias, sobre todo en las mixtas, pero los 2 prototipos de porfirias con afectación hepática son la protoporfiria eritropoyética (PEP) y la cutánea tarda.

Formas agudas

Por lo general, en las porfirias agudas no se detecta alteración de la funcionalidad hepática y no es frecuente la seropositividad para el virus de la hepatitis C (VHC), aunque du-

rante algunos episodios puede evidenciarse aumento de los valores de transaminasas. Se han descrito algunas alteraciones en el metabolismo de la antipirina o en la concentración sérica pospandrial de ácidos biliares¹², y algunos autores han referido mayor riesgo de colelitiasis en la porfiria variegata, por la excesiva concentración de protoporfirinógeno en la bilis que se autoxidaría a porfirina en las propias vías biliares¹³. Aunque en los casos de realización de biopsia hepática la arquitectura y estructura están conservadas, pueden existir depósitos férricos.

Se han documentado casos aislados de hepatocarcinomas en pacientes con porfiria variegata y aguda intermitente, en probable relación con las lesiones que los radicales libres producen en las cadenas de ADN¹⁴.

Protoporfiria eritropoyética

La PEP se debe al déficit congénito de ferroquelatasa que impide la inserción del ión fe-

Lectura rápida



En la protoporfiria eritropoyética puede existir con relativa frecuencia hipertransaminasemia y colelitiasis con afectación histológica hepática variable.

El fallo hepático agudo relacionado con la protoporfiria eritropoyética es la complicación más grave, que ocurre hasta en el 1% de los casos y conlleva una mortalidad del 90%. Este fallo hepático no es predecible. Cuando aparece, los pacientes son candidatos a trasplante.

La porfiria cutánea tarda es la porfiria más frecuente y la que mayor afectación hepática produce.

Histológicamente, las lesiones hepáticas en la porfiria cutánea tarda son frecuentes y diversas, y predominan la esteatosis y distintos grados de fibrosis. Estas lesiones se agravan con el consumo de alcohol, el exceso de hierro y la presencia del virus de la hepatitis C.

Los pacientes con porfiria cutánea tarda y el virus de la hepatitis C tienen mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma.

El tratamiento con flebotomías en la porfiria cutánea tarda puede prevenir la lesión hepática, incluso en los casos sin sobrecarga férrica.



Porfiria variegata	Coproporfiria hereditaria	Déficit de ALA-deshidratasa	Porfiria hepatoeritropoyética
AD	AD	AR	AR
15-30 años	Cualquier edad	Cualquier edad	< 2 años
3/1.000 en África, rara en otros países	Muy rara	La menos frecuente	Muy rara
Déficit de protooxidasa Oxidasa en hígado	Déficit de coprooxidasa en hígado	Déficit de ALA-deshidratasa	Déficit de URO-decarboxilasa en hígado y médula ósea
Moderada-grave	Infrecuente	Ausente	Marcada
Idéntica a la de la púrpura cutánea tarda	Ampollas	Ausente	Vesículas, ampollas, erosiones, cicatrices, mutilaciones, hipertricosis
Sintomatología neurovisceral como en la porfiria aguda intermitente tras fármacos	Igual que la porfiria aguda intermitente pero más leve	Igual que la porfiria aguda intermitente	Anemia hemolítica
Orina: ALA > PBG, coproporfirina Heces: coproporfirina, protoporfirínógeno	Orina: ALA > PBG, coproporfirina Heces: coproporfirina,	Orina: ALA	Orina: uroporfirina, 7-carboxilatoporfirina Heces: isocoproporfirina

rroso en el anillo de protoporfirina para formar el grupo hemo. Esto condiciona un aumento de la excreción biliar de protoporfirina y una sobrecarga del círculo enterohepático. La protoporfirina ejerce una acción tóxica directa sobre el hepatocito. No existen estudios prospectivos sobre la prevalencia de la afectación hepática en la PEP, pero algunos autores la sitúan en alrededor del 13% de los casos¹⁵. La afectación hepática puede ser clínica y bioquímicamente silente y se han descrito con relativa frecuencia lesiones inflamatorias y fibróticas hepáticas, aunque de poca intensidad¹². La elevada excreción biliar de porfirinas se ha relacionado con la mayor incidencia de colelitiasis en esta población (cristales en cruz de Malta). Sin embargo, la complicación hepática más grave y de peor pronóstico es el fallo hepático agudo, que puede ocurrir en el 1% de los pacientes, habitualmente sin evidencia previa de enfermedad hepática¹⁵ y que ocasiona el fallecimiento en el 90% de

los casos¹⁶. Resulta difícil predecir qué enfermos van a desarrollar hepatopatía grave porque no se ha establecido relación con la concentración eritrocitaria plasmática o fecal de protoporfirina. La prevención del fallo hepático se basa en prevenir la acumulación de protoporfirinas aportando grupo hemo (transfusiones), facilitando la eliminación biliar mediante el uso de ácidos biliares e interrumpiendo el círculo enterohepático con colestiramina. Una vez se produce la insuficiencia hepática las posibilidades terapéuticas son escasas. El trasplante hepático es una opción, aunque no se dispone de estudios a largo plazo y en los casos descritos existe alta morbi-mortalidad¹⁶.

Porfiria cutánea tarda

La porfiria cutánea tarda (PCT), también denominada porfiria hepatocutánea, se debe al déficit de la enzima uroporfirínógeno decarboxilasa, lo que produce una acumulación de

Bibliografía recomendada

Enríquez de Salamanca R.
Alteraciones hepáticas en las porfirias. *Med Clin (Barc)* 1997;108:709-15.

Revisión de la ruta biosintética del grupo hemo, de los principales déficit enzimáticos y de las lesiones hepáticas que pueden producirse en este trastorno metabólico.

Foran SE, Abel G. Guide to porphyrias. A historical and clinical perspective. *Am J Clin Pathol* 2003;119(Supl):S86-S93.

Clasificación de las porfirias según la alteración enzimática, descripción de las principales manifestaciones clínicas de cada una de ellas y discusión sobre su enfoque diagnóstico y tratamiento.

Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2003;39:620-7.

Exhaustiva revisión y metaanálisis de la prevalencia de la hepatitis C crónica en pacientes con porfiria cutánea tarda, las causas de esta asociación y sus repercusiones clínicas y terapéuticas.

Lagartera L, Fontanellas A, Muñoz-Ribero MC, Navarro S, Enríquez de Salamanca R. Aproximación de laboratorio al diagnóstico y tipificación de una porfuria. *An Med Interna* 2000;17:609-13.

Descripción de los principales métodos diagnósticos de las porfirias. Se señala la interrelación entre las características clínicas y la detección de anomalías específicas del metabolismo del grupo hemo.

uroporfirina y hepatocaroxiporfirina. La afección hepática en este tipo de porfiria es muy frecuente. Histológicamente, las lesiones son variables y comprenden desde cambios mínimos hasta cirrosis¹⁷. Es frecuente la presencia de esteatosis, infiltración portal y hemosiderina en los hepatocitos periportales¹². La expresividad clínica es, por lo general, pobre y suele evidenciarse elevación de los valores de transaminasas y alteración de los parámetros de hemostasia. La etiopatogenia de la hepatopatía es multifactorial y está relacionada con el consumo de alcohol, la edad de los pacientes, la sobrecarga férrica y hepatitis por los virus de las hepatitis B y C¹⁸. El alcohol, claramente hepatotóxico, puede agravar la hepatopatía, pero los estudios no han establecido relación entre la cantidad ingerida y la gravedad histológica¹³. El hierro es un reconocido desencadenante de la PCT porque inhibe la actividad de la enzima ya defectuosa en esta enfermedad¹⁹. Especial mención requiere la hepatopatía por el VHC, ya que se ha demostrado que la prevalencia de esta infección en pacientes con PCT es del 50%, superior a la de la población general²⁰. Los pacientes con PCT y VHC presentan lesiones histológicas más graves. Se postula que el VHC puede actuar como desencadenante de PCT en las personas predispuestas genéticamente, aunque algunos autores consideran que los pacientes con PCT tienen mayor susceptibilidad a contraer infecciones por el VHC¹⁸.

Los pacientes con PCT, sobre todo los que además son seropositivos para el VHC, presentan mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma; en algunas series se estima una incidencia del 4,8% al año²¹.

El tratamiento de la PCT se basa en el control de los factores precipitantes y la depleción de hierro y porfirinas²². Se desaconseja el hábito etílico, está indicado el tratamiento combinado para la hepatitis C en los casos en los que ésta se identifique y deben realizarse flebotomías cuando existe sobrecarga férrica. No está consensuada la indicación de flebotomías en ausencia de exceso de hierro, aunque algunos autores la recomiendan, sobre todo en los pacientes homocigotos para la mutación en el gen HFE¹⁹.

En la tabla 3 se resumen las principales características de las porfirias y métodos diagnósticos.

Bibliografía



www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Epidemiología

1. Hindmarsh JT. Variable phenotypic expression of genotypic abnormalities in the porphyrias. *Clin Chim Acta* 1993;217:29-38.
2. ● Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and treatment of porphyries. *BMJ* 2000;320:1647-51.
3. Bustamante M, Moll JL, Sarrion JV, Berenguer J. Acute intermittent porphyria: a possible cause of abdominal pain. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22:497-500.
4. Elder GH, Hift RT, Meissner PN. The acute porphyrias. *Lancet* 1997;349:1613-7.
5. González-Arriaza HL, Bostwick JM. Acute porphyrias: a case report and review. *Am J Psychiatry* 2003;160:450-9.
6. Monterio H, Bechara EJH, Abdalla DS. Free radicals involvement in neurological porphyrias and lead poisoning [abstract]. *Mol Cell Biochem* 1991;103:73-84.
7. Bonkovsky HL. Advances in understanding and treating "the little imitator", acute porphyria. *Gastroenterology* 1993;105:590-4.
8. ● Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyrias: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. *Medicine* 1992;71:1-13.
9. Lip Gy, McColl KEL, Goldberg A, Moore RA. Smoking and recurrent attacks of acute intermittent porphyria. *BMJ* 1991;302:507-8.
10. ●● Enríquez de Salamanca R, Battle AMC. Consideraciones generales sobre la patogenia de las porfirias. *Rev Clin Esp* 1990;186:313-5.
11. ● Lecha M, Herrero C, Ozalla D. Diagnosis and treatment of the hepatic porphyries. *Dermatol Ther* 2003;16:65-72.
12. Enríquez de Salamanca. Alteraciones hepáticas en las porfirias. *Med Clin (Barc)* 1997;108:709-15.
13. Logan GM, Weimer MK, Ellefson M, Pierach CA, Bloomer JR. Bile Porphyrin analysis in the evaluation of variegate porphyria. *N Engl J Med* 1991;324:1048-411.
14. Gluber JG, Bargetzi MJ, Meyer UA. Primary liver carcinoma in two sisters with acute intermittent porphyria. *Am J Med* 1990;89:540-1.
15. Jiménez-Saenz M, Caunedo-Álvarez A, Rojas M, Mata M, Villar JL, Piñar A, et al. Fallo hepático grave en la protoporfiria eritropoyética. Comunicación de un caso tratado con trasplante hepático. *Med Clin (Barc)* 1999;113:176-9.
16. Nordmann Y. Erythropoietic protoporphyrin and hepatic complications. *J Hepatol* 1992;16:4-6.
17. Fernández-Miranda C, De la Calle M, Gómez-Izquierdo MT, Larumbe S, Enríquez de Salamanca R. Lipoproteínas séricas en pacientes con porfiria cutánea tarda. *Med Clin (Barc)* 1999;112:656-7.
18. Quecedo L, Costa J, Enríquez de Salamanca R. Papel del virus de la hepatitis C en la hepatopatía de la porfiria cutánea tarda. *Med Clin (Barc)* 1996;106:321-4.
19. García-Morillo J, Carneado de la Fuente J, García-Junco CS, García-Donas MA, González-Escribano F, Núñez-Roldán A. Estudio del gen de la hemocromatosis en familiares en primer grado de una paciente con porfiria cutánea tarda. *Med Clin (Barc)* 1999;112:699-701.
20. ● Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2003;39:620-7.
21. Fracanzani AL, Taioli E, Sampietro M, Fatta E, Bertelli C, Fiorelli G, et al. Liver cancer risk is increased in patients with porphyria cutanea tarda in comparison to matched control patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 2001;35:498-503.
22. Muray S, Casanova M, Marco MP, Craver L, Martín M, Fernández E. Porfiria cutánea tarda, hemodiálisis y hepatopatía VHC. *Nefrología* 2002;22:570-3.