

PORFIRIA

Presentación de dos casos de Porfiria aguda intermitente en emergencia y revisión del tema.

En homenaje al Prof.Dr Hugo Malossetti y al Dr. José Luis de León

Autores: Ignacio Batista, Martha Rago***

Resumen

Las porfirias son trastornos metabólicos causados por la alteración en la actividad de las enzimas que intervienen en la ruta de biosíntesis del grupo hemo. El patrón específico que une a los diferentes tipos es la acumulación y excreción de intermediarios del hemo, que se refleja en la sobreproducción del sustrato sobre el que actúa la enzima defectuosa. La Porfiria Aguda Intermitente (PAI) es un trastorno autosómico dominante que resulta de una deficiencia parcial de la porfobilinógeno deaminasa (PBGD). Los síntomas y signos de presentación son inespecíficos, estando el dolor abdominal presente en la mayoría de los casos, lo que motiva la consulta en emergencia. Se debe tener un alto índice de sospecha para llegar al diagnóstico inicial de PAI e instituir un correcto y rápido tratamiento para aliviar los síntomas y evitar posibles secuelas neurológicas.

Palabras claves: Porfiria, emergencia.

Abstract

Porphyria are metabolic disorders caused by alterations of the activity of the enzymes that intervene in the biosynthetic route of the heme group. The specific pattern linking the different types is the accumulation and excretion of intermediary hemes, reflected in the overproduction of the substrate on which the defective enzyme acts. Intermittent Acute Porphyria (IAP) is an autosomal dominant disorder caused by a partial deficiency in porphobilinogen deaminase activity (PBGD). Signs and symptoms are non-specific, with abdominal colic appearing in most cases, which leads to emergency treatment. There should be a high level of suspicion before an initial diagnosis of IAP and initiating appropriate

and rapid treatment in order to alleviate symptoms and prevent possible neurological sequelae.

Key words: porphyria, emergency.

Fecha de recibido: Setiembre 2011

Fecha de aprobado: Noviembre 2011

Correspondencia: Martha Rago | mrago@um.edu.uy

1. Introducción

Las porfirias son trastornos metabólicos causados por la alteración en la actividad de las enzimas que intervienen en la ruta de biosíntesis del grupo hemo^(1,2). Se distinguen varios tipos con un patrón específico de acumulación y excreción de intermediarios del hemo, que se refleja en la sobreproducción del sustrato sobre el que actúa la enzima defectuosa. La alteración en la actividad enzimática, es generalmente debida a una mutación heredada en el gen de la enzima. La presentación clínica es muy variada y polimorfa, predominando por frecuencia el dolor abdominal.

Si bien las descripciones originales se atribuyen a Hipócrates, la explicación bioquímica de la enfermedad fue obra de Félix Hoppe-Seyler en 1874. Las porfirias agudas fueron descritas por el médico holandés B.J. Stokvis en 1889, que reconoció la enfermedad era provocada por barbitúricos derivados del sulfonal.

La presentación clínica es muy variada y polimorfa, desde alte-

raciones hemolíticas, hepáticas, cuadro agudo de abdomen, síntomas neurológicos, entre otros. Debido a su baja prevalencia y a su presentación tan variada, se debe tener una alta sospecha clínica, saber cómo llegar al diagnóstico para iniciar un correcto tratamiento.

En esta revisión analizamos 2 casos de Porfiria Aguda Intermitente (PAI), la forma de presentación más frecuente de esta enfermedad en la emergencia.

2. Caso 1:

Paciente de 42 años, sexo femenino, sin antecedentes familiares a destacar, con antecedentes personales de ceguera por maculopatía pigmentaria desde los 38 años. En los tres años que precedieron a la consulta actual en Emergencia, relata cuadros agudos dolorosos de abdomen, que la llevaron a consultar en forma reiterada y por los cuales fue internada. En todas esas oportunidades se otorgó el alta por no ameritar sanción quirúrgica, sin un diagnóstico claro de la causa de los mismos, por los exá-

menes realizados. La consulta que motiva la descripción actual fue nuevamente en emergencia, por dolor abdominal difuso, de instalación aguda, sin irradiaciones, sin elementos de reacción peritoneal. Este cuadro se acompañó de vómitos profusos. Tránsito digestivo bajo: constipación, expulsa gases. Tránsito urinario: orinas oscuras.

Al examen: lúcida, apirética, buen estado general, se queja de dolor abdominal. Piel y mucosas bien coloreadas y algo deshidratadas. No adenomegalias. Ritmo cardíaco regular de 100 cpm, PA 130/80 mmHg. Examen pleuropulmonar normal. Abdomen blando, depresible, indoloro, sin visceromegalias. No dolor a la decompresión. Fosfas lumbares libres e indoloras.

* Doctor en Medicina; Médico Internista, Asistente del Departamento de Cardiología de la Facultad de Medicina de la UdelaR.

** Doctora en Medicina; Médico Internista, Ex Profesor del Departamento de Emergencia del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la UdelaR.

Examen ginecológico sin alteraciones. Examen neurológico, ceguera, resto de los pares craneanos, sector meníngeo y espinal, normales.

Hemograma: glóbulos rojos 4.5 millones/mm³; Hb: 13 g/dL; leucocitosis 6.5 mil/mm³, plaquetas 200.000 /mm³.

Azoemia: 30 mgs/dl. Creatinemia: 0.70 mgs/dl.

Orina: oscura, con pigmentos biliares negativos. Proteinuria y eritrocitos ausentes.

Funcional hepático: normal.

Glicemia: 0.90 gr/l.

Ionograma: Na: 130 mEq/l – K: 3.8 mEq/l

Ecografía abdominal: normal. T.A.C. de abdomen: normal.

Ante la sospecha de un cuadro agudo de abdomen, no quirúrgico, con las características señaladas, se plantea un cuadro agudo de abdomen de etiología médica y la posibilidad de una PAI.

Se solicita dosificación de porfobilinógeno en orina, cuyo valor es: 170 mgs, confirmándose el diagnóstico.

Se realiza tratamiento de hidratación, corrección de la hiponatremia, aporte de glucosa, ondasetrón como antiemético y tratamiento del dolor. Buena evolución en las primeras 48 horas.

3. Caso 2:

Paciente de 49 años fumadora intensa, alcoholista moderada, sin otros antecedentes a destacar familiares ni personales. Desde hace algún tiempo ha consultado reiteradamente en emergencia por episodios de dolor abdominal, acompañados de vómitos, sudoración y taquicardia.

No relata cefaleas, no refiere dolor de tipo anginoso, ni otra sintomatología acompañante.

Durante este tiempo la paciente fue estudiada por cirujano, cardiólogo y neurólogo, no encontrándose ninguna patología que justifique esta sintomatología.

La paciente reitera nuevamente una consulta con síntomas similares a los descritos anteriormente.

Al examen: lúcida, apirética, sudorosa. Piel y mucosas normocoloreadas. Mucosas secas. Lengua seca, saburral. No adenomegalias. Ritmo cardíaco regular de 120 cpm, no soplos. PA: 160/100 mmHg. Cardiovascular: ritmo regular de 120 pm. No soplos. P. A.: 160-100. Pleuropulmonar normal. Abdomen levemente doloroso a la palpación difusa. No reacción peritoneal. No visceromegalias. Fosas lumbares, libres e indoloras. Examen ginecológico: normal. Examen neurológico: pares craneanos, sector meníngeo y sector espinal: normales.

Hemograma: glóbulos rojos 4.1 millones/mm³; Hb: 12,1 g/

dL; leucocitosis 9.5 mil/mm³, plaquetas 170.000 /mm³.

Azoemia: 50 mgs/dl, creatinemia: 0.92 mgs/dl.

Ionograma: Na: 125 mEq/l, K: 3.7 mEq/l.

Funcional hepático: normal.

Orina: oscura. Pigmentos biliares: negativos. Proteinuria y eritrocitos: ausentes.

T. A. C. tóraco abdómino pélvica: normal.

Porfobilinógeno en orina: 190 mgs.

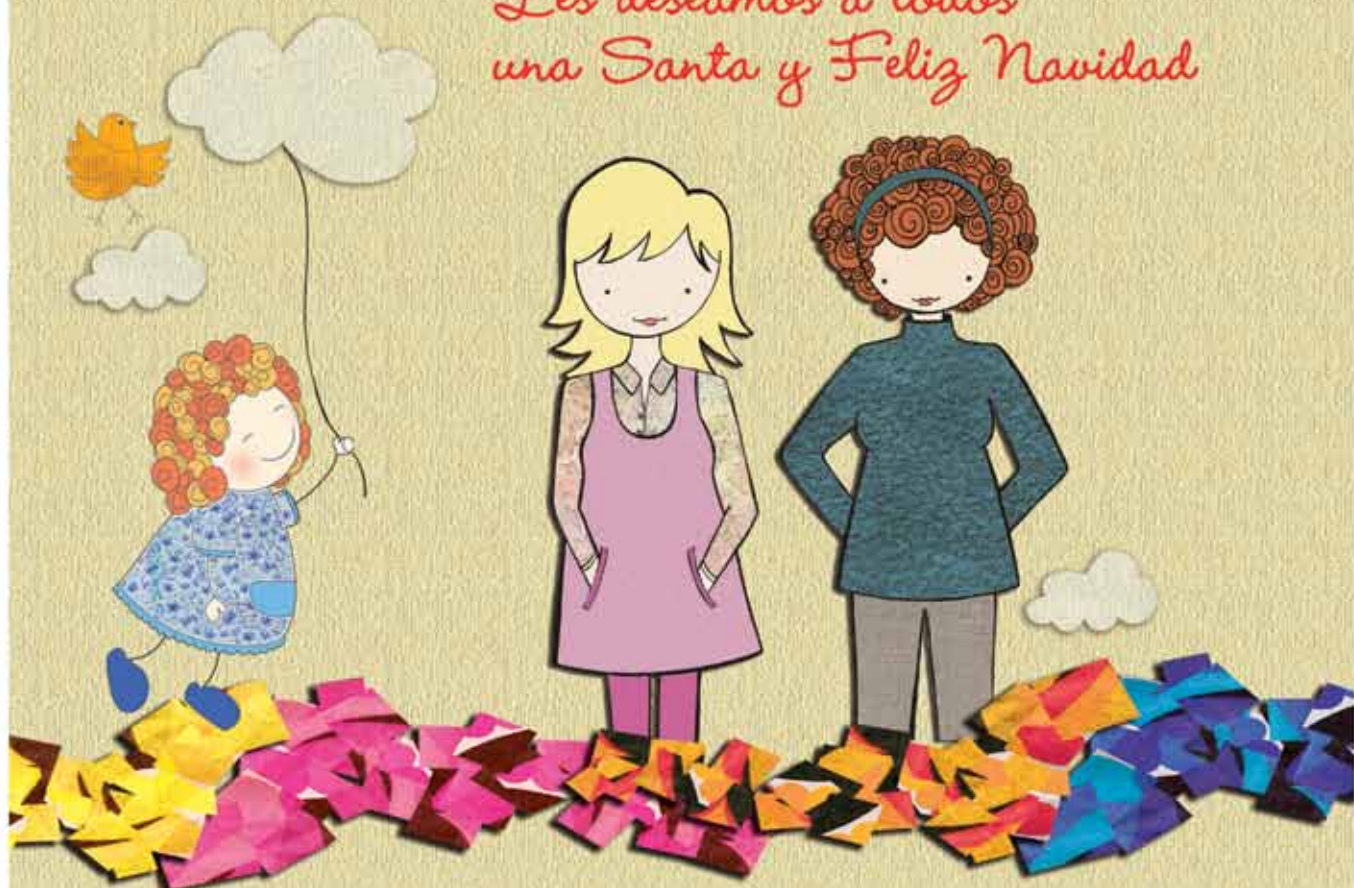
Con la historia clínica y los exámenes de laboratorio, se hace el diagnóstico de PAI. La paciente ingresa a cuidados intermedios. Se realiza tratamiento de hidratación, corrección de la hiponatremia, aporte de glucosa, ondasetrón como antiemético y tratamiento del dolor. Buena evolución en las horas siguientes.

Posteriormente al diagnóstico de PAI, ambas pacientes presentaron otros empujes, pero con la patología diagnosticada, el tratamiento fue adecuado, evitándose aquellos fármacos y/o agentes desencadenantes de la enfermedad.

A continuación haremos una revisión de los principales aspectos patogénicos, clínicos, diagnósticos y de tratamiento de esta enfermedad.

En CADI los casi 20 años de trabajo
y las más de 600 familias atendidas
nos llenan de razones para agradecer
la colaboración recibida.

Les deseamos a todos
una Santa y Feliz Navidad



Centro de Apoyo al
Desarrollo Integral

Por tarjetas de Navidad a beneficio de CADI escribir a:
tarjetascadi@hotmail.com o comunicarse al 094644120

El hemo se genera en la gran mayoría de los tejidos, pero son la médula ósea y el hígado los principales órganos responsables de su síntesis.

La médula ósea genera el 80% del hemo, el cual en su casi totalidad es utilizado para la formación de hemoglobina. El hígado es el que produce el resto, que es utilizado en la síntesis de varias enzimas del citocromo P450.

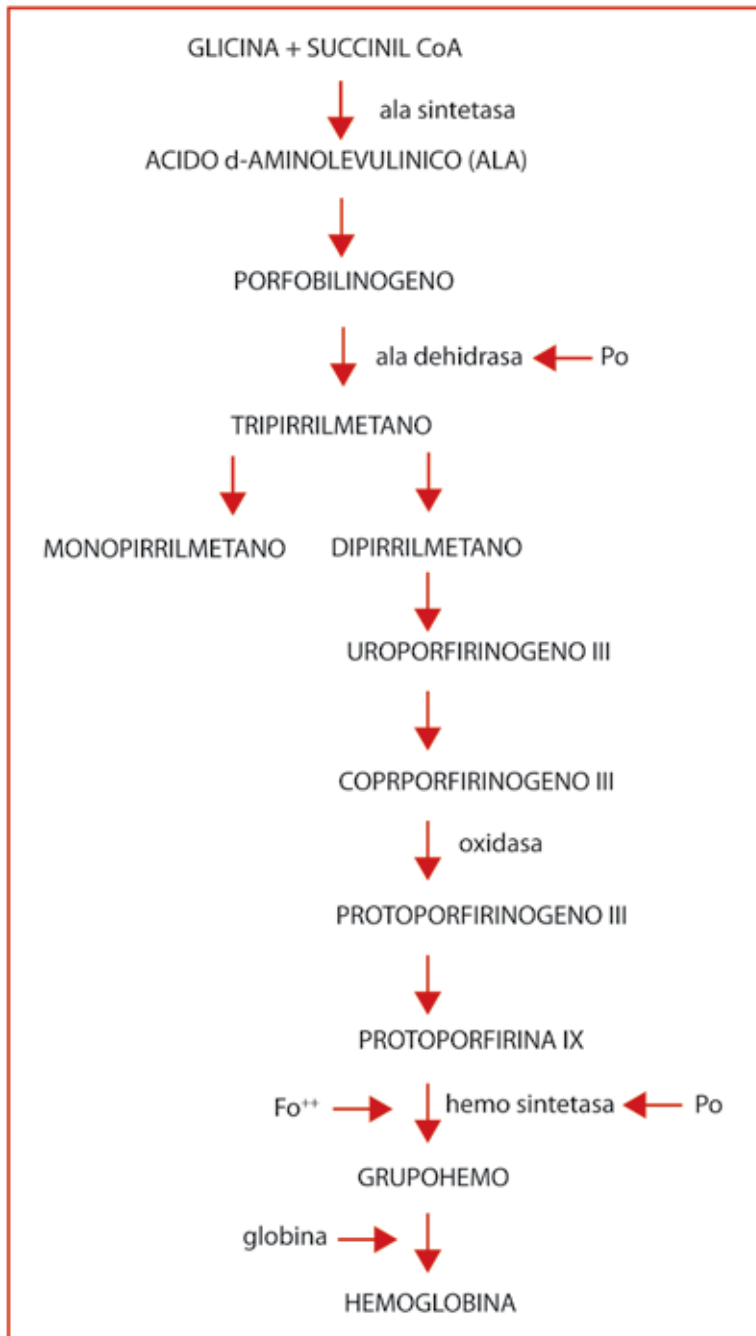
En la síntesis del grupo hemo intervienen 8 enzimas e intermedios. La primera en la vía, es la delta-aminolevulinato sintetasa (ALAS), una enzima mitocondrial que requiere piridoxal-5'-fosfato como cofactor. Esta enzima cataliza la conversión de dos moléculas simples, la glicina y succinil-coenzima A para formar ácido delta-aminolevulínico (ALA), un aminoácido que se compromete exclusivamente a la síntesis del grupo hemo.

Es importante destacar que el ALA se presenta en dos formas que son codificadas por genes diferentes, que se encuentran en cromosomas diferentes. La forma de depuración, presente en todos los tejidos, se denomina ALAS1 (o ALASN). La forma eritroide específica, denominada ALAS2 (o ALAS-E), se transcribe sólo en eritroblastos de médula ósea.

Las enzimas que siguen en la vía de síntesis del grupo hemo son: la porfobilinógeno pirrol (PBG); un lineal hidroximetilbilano tetrapirrólico (HMB); una serie

de porfirinas (tetrapirroles cíclicos) que se someten a decarboxilaciones paso a paso y finalmente, la inserción de un átomo de hierro en la protoporfirina cíclico tetrapirrólico formará el

hemo (Figura1). Con la excepción de la protoporfirina, todos los intermediarios de porfirinas se encuentran en sus formas reducidas, que se denominan porfirinógenos.



f Figura 1

En la regulación de la síntesis del grupo hemo la ALAS1 tiene un papel regulador clave, especialmente en el hígado, donde limita la síntesis del grupo hemo⁽¹⁾. El gen humano que codifica esta enzima se localiza en el cromosoma 3p21^(3,4). Un grupo hemo regulatorio controla la síntesis de ALAS1 hepática y su transporte a la mitocondria. Esto proporciona un mecanismo de retroalimentación mediante el cual la síntesis de ALAS1 se incrementa cuando la necesidad de hemo en el hígado aumenta y disminuye cuando la oferta del grupo hemo es suficiente.

Teniendo en cuenta que la mayoría del hemo sintetizado en el hígado se utiliza para la producción de APP, es entendible que la inducción de APP por drogas y otros factores estimulen la producción de ALAS1 a través de este mecanismo de retroalimentación⁽⁵⁾. Además, el gen ALAS1 y ciertos genes CYP comparten elementos que responden a los productos químicos que inducen e interactuar con el receptor X pregnano (PXR), un mecanismo adicional para la inducción coordinada de ALAS1 y APP hepática⁽⁶⁾.

Estos mecanismos de información, son importantes en las porfirias agudas porque se agravan cuando la ALAS1 hepática es inducida^(1,7).

La síntesis del grupo hemo en la médula ósea, es regulada de manera diferente que en el hígado, generando hemo en las

cantidades requeridas para la síntesis de hemoglobina. El gen que codifica la ALAS2 está localizado en el cromosoma Xp11.21⁽⁸⁾. A diferencia de la ALAS1, cuya expresión está regulada por la concentración de hemo del hígado y se inhibe cuando la concentración de hemo libre es la adecuada, la actividad de la ALAS2 se expresa constitutivamente en las célu-

las eritroides y aumenta por el hem⁽⁹⁾ y por el hierro⁽¹⁰⁾.

Las porfirias se clasifican en hepáticas o eritropoyéticas, dependiendo si el lugar de producción inicial y la acumulación de intermediarios son el hígado o la médula ósea (tabla 2)⁽¹¹⁾. También se clasifican en agudas o cutáneas, de acuerdo a las manifestaciones clínicas principales.

Porfirias Hepáticas	Porfiria cutánea tarda
	Porfirias agudas
	Porfiria aguda intermitente
	Porfiria Variegat
	Plumboporfiria o Porfiria de Doss
Porfirias Eritropoyéticas	Porfiria eritropoyética congénita o de Günther
	Protoporfiria Eritropoyética

f **Tabla 2**

Las porfirias agudas se presentan con una variedad de síntomas inespecíficos de tipo neurovisceral, como dolor abdominal, trastornos psiquiátricos y síntomas neurológicos, siendo el primero la forma más frecuente. La presentación inicial puede ser potencialmente mortal cuando predominan los síntomas neurológicos como convulsiones, coma o parálisis bulbar, los que se asocian con la elevación de los precursores de la porfirina ácido delta-aminolevulinico (ALA) y porfobilinógeno (PBG).

La Porfiria Aguda Intermitente o Porfiria Sueca (PAI) es un trastorno autosómico dominante que resulta de una deficien-

cia parcial de la porfobilinógeno deaminasa (PBGD)⁽¹²⁾. La PAI es la más común de las porfirias agudas en todo el mundo, sin distinción de razas, siendo más frecuente en el norte de Europa. La prevalencia estimada es de aproximadamente 5 por cada 100.000 habitantes.

La deficiencia hereditaria de la PBGD es la causa subyacente de la PAI. Esta enzima cataliza el tercer paso en la ruta de biosíntesis del grupo hemo, en el que cuatro moléculas de PBG de forma secuencial se unen para formar hidroximetilbilano (HMB).

Durante un ataque de PAI, el sistema de regulación del grupo

hemo en el hígado se agota y hay una marcada estimulación de la forma de limpieza de la sintetasa de ALAS1 (la enzima limitante de la síntesis del grupo hemo en el hígado) dando lugar a la acumulación de ALA y PBG.

La PBG se degrada para formar porfobilina, un producto de color marrón que hace que la orina se torne oscura, lo cual es característico en la PAI⁽¹³⁾

Las manifestaciones neuropáticas son debidas a la neurotoxicidad que tienen uno o más intermediarios de la vía del hemo o sus productos derivados⁽¹⁴⁾.

Entre los mecanismos propuestos para el desarrollo de los síntomas neuropáticos se encuentran: el aumento de los niveles circulantes de ALA que puede interactuar con los receptores de GABA; la disminución en la formación de hemoproteínas importantes para el funcionamiento neurológico y la disminución de la producción de óxido nítrico, el cual depende de una hemoproteína con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo cerebral⁽¹⁵⁾.

Los factores exógenos como drogas y hormonas que inducen la síntesis hepática de ALAS, determinan clínicamente ataques intermitentes y una expresión de la enfermedad muy variable. La síntesis de ALAS es regulada por enzimas mitocondriales, las que se agotan cuando hay un aumento de la demanda de hemo⁽¹²⁾. La administración

exógena de este grupo hemo satura los hemo reguladores rápidamente y como consecuencia disminuye la regulación de la síntesis de ALAS1.

Numerosos fármacos son desencadenantes de las exacerbaciones de las porfirias agudas. Entre ellos se destacan, los barbitúricos, la fenitoína, la mayoría de los medicamentos anticonvulsivos, metoclopramida y rifampicina, entre otros, los cuales tienen el potencial para inducir ALAS1 hepática y APP⁽¹²⁾. Teniendo en cuenta que la información es incompleta en la mayoría de las drogas, hay una actualización continua de los fármacos inductores. Es de mucha utilidad en los pacientes portadores de PAI en que se debe suministrar un nuevo medicamento, realizar la consulta a los sitios web de la Fundación Americana de Porfiria (www.porphyrifoundation.com) y la Iniciativa Europea de Porfiria (www.porphyrria-europe.com).

Algunos expertos advierten sobre la contraindicación de la lidocaína como anestésico local y recomiendan el uso de la procaína. Además de fármacos, el etanol y otros alcoholes son inductores de ALAS1 y algunos citocromos; el humo de tabaco y la marihuana son conocidos inductores del citocromo P450 y la síntesis del grupo hemo; la ingesta reducida de calorías y carbohidratos y el estrés son otros gatilladores de la PAI.

Las características clínicas de las porfirias agudas, sugieren

que las hormonas están implicadas. Hay una baja incidencia de síntomas antes de la pubertad, las mujeres son las que tienen más comúnmente expresión clínica y no son infrecuentes las crisis durante la fase lútea del ciclo menstrual. Algunos metabolitos de la progesterona, la progesterona en sí misma y la testosterona, son potentes inductores de ALAS1 y APP. Los ataques premenstruales están asociados con niveles elevados de progesterona⁽¹⁶⁾.

La mayoría de las personas que heredan una mutación de la porfobilinógeno deaminasa nunca desarrollan síntomas. Esto significa que la enfermedad sintomática puede saltar generaciones o ser reconocido en un solo individuo dentro de una familia.

La presentación variable e inespecífica, explica en parte el retraso en el diagnóstico. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, vómitos, constipación, debilidad muscular, síntomas neurológicos, hipertensión arterial, taquicardia, convulsiones, coma y fiebre. No hay manifestaciones cutáneas.

Los ataques de la PAI se desarrollan en horas o días y pueden persistir durante días o semanas, dependiendo de los factores precipitantes y el tratamiento.

El dolor abdominal es el síntoma más común (85-95%) y estaba presente en los dos casos que presentamos. Se caracteriza

por su intensidad, ser constante y mal localizado. Por ser un dolor de origen neuropático y no inflamatorio, no hay elementos de irritación peritoneal. Habitualmente la fiebre está ausente y la leucocitosis es normal durante un episodio agudo. La orina oscura o rojiza, es a menudo el síntoma inicial⁽¹⁷⁾.

La neuropatía sensorial es otro síntoma común y se presenta con dolor en la espalda, el pecho y las extremidades pudiendo preceder al dolor abdominal.

El compromiso motor es de inicio proximal en los miembros superiores, pudiendo progresar distalmente y comprometer los miembros inferiores. En los ataques prolongados, también pueden comprometerse los nervios craneales y llevar a la parálisis bulbar, insuficiencia respiratoria y muerte. El tratamiento adecuado y precoz permite revertir potencialmente estos síntomas.

La taquicardia es el signo físico más frecuente (80%) acompañándose de hipertensión arterial, sudoración, inquietud y temblor. El insomnio es a menudo un síntoma temprano de un ataque.

Otras manifestaciones clínicas son las neuropsiquiátricas como ansiedad, inquietud, agitación, alucinaciones, histeria, desorientación, delirio, apatía, depresión, fobias y alteraciones de la conciencia desde somnolencia hasta el coma.

Durante un ataque agudo son frecuentes la hiponatremia, hipomagnesemia e hipercalcemia.

A largo plazo los pacientes que presentan empujes y remisiones, pueden desarrollar dolor crónico, depresión, ansiedad, elevaciones persistentes de las transaminasas séricas, hipertensión arterial persistente y desarrollar de enfermedad renal crónica⁽¹⁹⁾.

A su vez tienen un riesgo significativamente aumentado de padecer carcinoma hepatocelular, sobre todo después de los 50 años.

Teniendo en cuenta que los síntomas y signos de presentación son inespecíficos, se debe tener un alto índice de sospecha para llegar al diagnóstico inicial de PAI e instituir un correcto y rápido tratamiento a fin de evitar posibles secuelas neurológicas⁽²⁰⁾.

El primer examen de screening diagnóstico, es la detección de PBG urinario que es muy específico. Un aumento sustancial no ocurre en otras condiciones médicas que las porfirias y la mayor elevación es durante un ataque agudo de PAI. En los pacientes en hemodiálisis, el diagnóstico, puede ser establecido por la presencia de la elevación de PBG en el plasma⁽²⁰⁾.

Durante un ataque agudo de PAI, la excreción urinaria de PBG varía de 50 a 200 mg/día, siendo su valor normal de 0 a 4 mg/día

(<1,5 mmol de PBG por mol de creatinina)⁽²¹⁾. Teniendo en cuenta este valor, se puede iniciar el tratamiento sin demoras. Las muestras que permitirán realizar las pruebas de laboratorio para diagnosticar el tipo de Porfiria aguda, deben ser tomadas previo al inicio del tratamiento.

Si una prueba de detección del PBG es negativa en una muestra de orina al azar, pero el índice de sospecha de estar ante una Porfiria aguda es elevado, se debe recolectar orina de 24 horas para una evaluación cuantitativa de ALA, PBG y porfirinas total.

Durante un ataque agudo de PAI, la excreción de ALA es aproximadamente la mitad de la de PBG (rango normal de 0.7 mg / día). La excreción de ALA y PBG urinario a menudo se mantienen elevada entre las exacerbaciones frecuentes, pero también puede estar elevada en aquellos que nunca han tenido síntomas.

El diagnóstico específico de la PAI se confirma en un paciente con un aumento sustancial de PBG y con porfirinas plasmáticas normales o levemente aumentadas acompañada en la mayoría de los casos de una disminución de la actividad de la enzimática de la porfobilinógeno deaminasa eritrocitaria (PBGD) y con los estudios de ADN.

El tratamiento de la PAI incluye el tratamiento y la prevención de los ataques agudos y el seguimiento a largo plazo.

En el ataque agudo, una vez reafirmado el diagnóstico en emergencia, debe ser encarado de forma urgente. La hospitalización suele ser necesaria para el tratamiento de síntomas graves de la PAI, valorando si presenta criterios de ingreso a una unidad de cuidados intensivos, como es el compromiso respiratorio o neurológico grave.

Al ingreso se debe tener en cuenta que los fármacos utilizados en el tratamiento de los síntomas pueden estar contraindicados en la PAI.

En el caso de síntomas digestivos como náuseas y vómitos el Ondasetrón es un fármaco seguro y eficaz. El dolor abdominal en general es severo y requiere analgésicos narcóticos.

Las benzodiacepinas de acción corta en dosis bajas son probablemente seguras para el control de la ansiedad y el insomnio⁽²²⁾. En los casos analizados, los vómitos estuvieron presentes y en esta última consulta que fue en la que se realizó el diagnóstico, fueron tratados con Ondasetrón.

Las convulsiones se deben tratar con cuidado, evaluando la existencia de una disionia como la hiponatremia, que puede ser determinante de las mismas, cuya corrección es imprescindible y que estaba presente en los casos presentados.

Casi todos los fármacos anti-convulsivantes tienen al menos algún potencial de exacerbar las

porfirias agudas. El clonazepam es menos perjudicial que la fenitoína, los barbitúricos o el ácido valproico⁽²³⁾. La gabapentina y la vigabatrina son seguros.

Por la baja incidencia de esta enfermedad, son casi inexistentes los ensayos clínicos controlados en lo que respecta a la terapéutica de los ataques agudos.

Las crisis deben ser tratadas con una carga de carbohidratos o hemina.

La carga de carbohidratos con glucosa, reduce la excreción del precursor de la porfirina, pero los efectos son débiles en comparación con los de la hemina. Por lo tanto, se recomienda que únicamente en crisis con dolor leve y sin manifestaciones graves (sin parálisis o hiponatremia) se utilice la carga de hidratos de carbono⁽²²⁾. La misma consiste en un aporte de 300 a 500 gramos de glucosa por vía intravenosa en una solución al 10%⁽²²⁾.

Debe tenerse en cuenta, que el volumen que se administra de agua libre pueden aumentar la hiponatremia ya existente por el factor dilucional. La administración oral de soluciones conteniendo polímeros de glucosa, puede ser bien tolerada. El aporte de hidratos de carbono fue el tratamiento utilizado en estas pacientes, no estando protocolizado el uso de la hemina como lo está actualmente.

La hemina es también un término genérico para la preparación

del grupo hemo. Las dos formas para administración por vía intravenosa para tratamiento de las porfirias agudas son la forma de liofilizada hematina y arginato hemo.

Al administrarse por vía intravenosa, estas preparaciones hemo quedan vinculadas principalmente a la albúmina circulante como hemo-albúmina y algunas se unen a hemopexina. Son absorbidos principalmente por los hepatocitos, conduciendo a la represión de la síntesis hepática de ALAS1, seguido por una reducción drástica en ALA y PBG en plasma y orina. La instauración inmediata del tratamiento específico ha reducido significativamente la morbilidad y mortalidad asociada a las porfirias. El tratamiento con este medicamento asegura una recuperación más rápida que el tratamiento convencional con glucosa y previene complicaciones neurológicas durante un ataque agudo. Se recomienda en los ataques de PAI, la administración de hemina a una dosis de 3 a 4 mg/kg/día dentro de las primeras 24 horas⁽²⁴⁾, que se mantendrá durante cuatro días, pudiendo extenderse según la respuesta clínica. La hemina se ha administrado de forma segura a la embarazada⁽²⁵⁾. La complicación más frecuente es la flebitis en el sitio de infusión siguiéndola en frecuencia otras como fiebre, dolor, malestar, hemólisis, anafilaxia, colapso circulatorio y sobrecarga de hierro (la ferritina sérica debe estar entre 100-200 ng/ml)⁽²⁶⁾.



30 EMPRESAS
CONSTRUYERON
ESTE 2011 EN NUESTRO
PROGRAMA DE
VOLUNTARIADO
CORPORATIVO

Reserva con tiempo el lugar para tu empresa en las construcciones de mayo y octubre de 2012

recursos.uruguay@untechoparamipais.org

AAK / Banco Comercial / BGL / Burson-Marsteller / Carle & Andrioli / Coca Cola-Montevideo Refrescos / Copiplan / Creditel / Datalogic / Deloitte / DHL / Diageo / DUCSA / Embajada de EEUU / Ferrere / FNC / Grupo Disco / Itaú / José María Duran / Manpower / Mec / Microsules / Montevideo Shopping / Multicontainer / Pronto! / República AFAP / Rotary Pocitos / The Electric Factory / Wunderman / Young & Rubicam



En el momento actual La Unión Europea ha concedido una beca de 3,3 millones de euros al consorcio AIPGENE, liderado por el Centro de Investigación Médica de la Universidad de Navarra (CIMA) para el desarrollo de un ensayo clínico fase I/II en humanos portadores de porfiria intermitente aguda. El CIMA aproxima la investigación básica a la aplicación clínica mediante la investigación de alta calidad, al servicio de la humanidad y para combatir enfermedades que causan gran sufrimiento y para las que no se ha descubierto cura. En este proyecto participan además Digna Biotech que es una compañía biotecnológica centrada en el desarrollo de los productos originados en el CIMA (actualmente son 3 que están en fase de desarrollo), Áms-

terdam Molecular Therapeutics (AMT), Stockholms Läns Landsting, Deutsches Krebsforschungszentrum y el Servicio Madrileño de Salud. Se prevé que para los primeros meses del 2012 finalice la inclusión de pacientes. Este tratamiento incluye un producto de terapia génica para la PAI que permite a los pacientes tener niveles normales de la enzima deficitaria PBGD, de esta forma eliminar la causa de la enfermedad y prevenir los ataques agudos recurrentes. Para ello van a utilizar un virus adenoasociado (AAV) como vehículo de transferencia génica, con el objetivo de conseguir la expresión prolongada del gen de la PBGD en el hígado, la eliminación de intermediarios metabólicos tóxicos y detener de forma permanente el daño neu-

rológico. Luego de comprobar la seguridad, eficacia terapéutica y realizar el registro del producto, sin duda la terapia génica con PBGD podrá ser considerada como estrategia terapéutica para todos los pacientes con esta enfermedad.

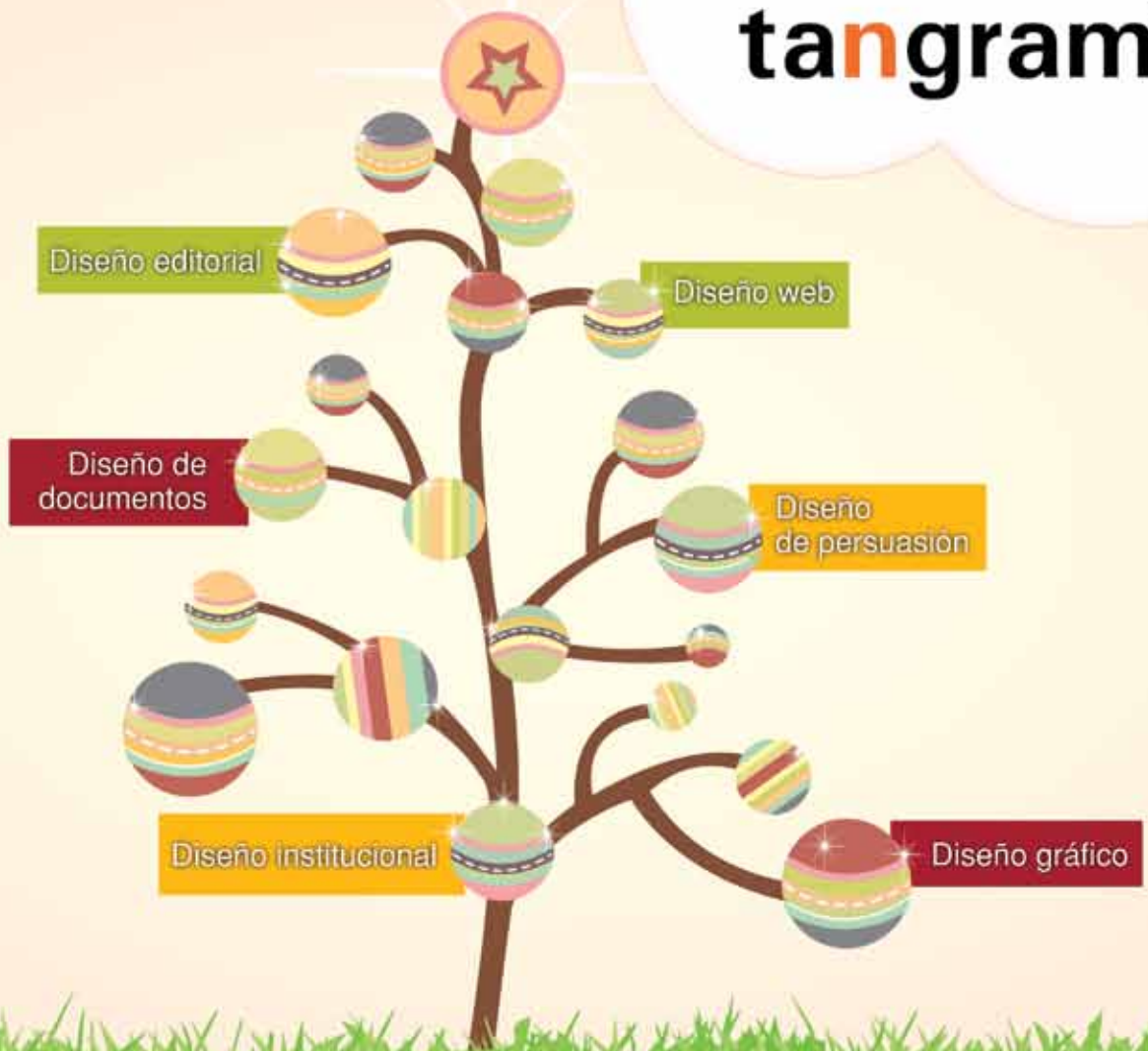
Los autores pretendimos con esta revisión, poner al día esta enfermedad que aunque con una prevalencia baja, debe ser conocida para incluirla dentro de los diagnósticos diferenciales de los cuadros dolorosos abdominales, favoreciendo su tratamiento oportuno por el momento con hemina de preferencia o con hidratos de carbono cuando no se cuenta con ella, hasta que la terapia génica nos permita abordar el tratamiento curativo de la enfermedad.

Bibliografía

1. Anderson, KE, Sassa, S, Bishop, DF, Desnick, RJ. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemias and the porphyrias. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed, Scriver, CR, Beaudet, AL, Sly, WS, et al. (Eds), McGraw-Hill, New York 2001. p.2991.
2. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet* 2010; 375: 924.
3. Sutherland GR, Baker E, Callen DF, et al. 5-Aminolevulinatase synthase is at 3p21 and thus not the primary defect in X-linked sideroblastic anemia. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 331.
4. Bishop DF, Henderson AS, Astrin KH. Human delta-aminolevulinatase synthase: assignment of the housekeeping gene to 3p21 and the erythroid-specific gene to the X chromosome. *Genomics* 1990; 7: 207.
5. Anderson KE, Freddara U, Kappas A. Induction of hepatic cytochrome P-450 by natural steroids: relationship to the induction of delta-aminolevulinatase synthase and porphyrin accumulation in the avian embryo. *Arch Biochem Biophys* 1982; 217: 597.

6. Podvinec M, Handschin C, Looser R, Meyer UA. Identification of the xenosensors regulating human 5-aminolevulinic synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 9127.
7. Tschudy D, Perlroth M, Marver H, et al. Acute intermittent porphyria: the first “overproduction disease” localized to a specific enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1965; 53: 841.
8. Cox TC, Bawden MJ, Abraham NG, et al. Erythroid 5-aminolevulinic synthase is located on the X chromosome. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 107.
9. Fujita H, Yamamoto M, Yamagami T, et al. Erythroleukemia differentiation. Distinctive responses of the erythroid-specific and the nonspecific delta-aminolevulinic synthase mRNA. *J Biol Chem* 1991; 266: 17494.
10. Cox TC, Bawden MJ, Martin A, May BK. Human erythroid 5-aminolevulinic synthase: promoter analysis and identification of an iron-responsive element in the mRNA. *EMBO J* 1991; 10: 1891.
11. Schmid R, Schwartz S, Watson C. Porphyrin content of bone marrow and liver in the various forms of porphyria. *AMA Arch Intern Med* 1954; 93: 167.
12. Anderson, KE, Sassa, S, Bishop, DF, Desnick, RJ. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemias and the porphyrias. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed, Scriver, CR, Beaudet, AL, Sly, WS, et al. (Eds), McGraw-Hill, New York 2001. p.2991.
13. Minder EI. Coproporphyrin isomers in acute-intermittent porphyria. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53: 87.
14. Soonawalla ZF, Orug T, Badminton MN, et al. Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *Lancet* 2004; 363: 705.
15. Sze G. Cortical brain lesions in acute intermittent porphyria. *Ann Intern Med* 1996; 125: 422.
16. Anderson KE, Spitz IM, Bardin CW, Kappas A. A gonadotropin releasing hormone analogue prevents cyclical attacks of porphyria. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1469.
17. Waldenstrom J. The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Am J Med* 1957; 22: 758.
18. Wikberg A, Andersson C, Lithner F. Signs of neuropathy in the lower legs and feet of patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med* 2000; 248: 27.
19. Church SE, McColl KE, Moore MR, Youngs GR. Hypertension and renal impairment as complications of acute porphyria. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 986.
20. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005; 142: 439.
21. Hultdin J, Schmauch A, Wikberg A, et al. Acute intermittent porphyria in childhood: a population-based study. *Acta Paediatr* 2003; 92: 562.
22. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005; 142: 439.

23. Bonkowsky HL, Sinclair PR, Emery S, Sinclair JF. Seizure management in acute hepatic porphyria: risks of valproate and clonazepam. *Neurology* 1980; 30: 588.
24. Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2004.
25. Tenhunen R, Mustajoki P. Acute porphyria: treatment with heme. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 53.
26. Daimon M, Susa S, Igarashi M, et al. Administration of heme arginate, but not hematin, caused anaphylactic shock. *Am J Med* 2001; 110: 240.
27. Centro de Investigación Médica de la Universidad de Navarra. <http://www.cima.es/comunicacion/buscar/porfiria>



Les deseamos a clientes y amigos unas felices fiestas

Diseño institucional

Logotipos
Manual de identidad
Tarjetas personales
Papelería
Carpetas
Folletos
Newsletters

Diseño web

Sitio web con administrador

- Carga de contenidos
- Varios idiomas
- Galería de imágenes
- Formulario de contacto
- Mapa de Google
- Estadísticas de visitas
- Manual de administrador

Diseño editorial

Revistas
Libros
Catálogos
Brochures
Manuales

Diseño de documentos

(Power Point, PDF, Word)
Presupuestos
Presentaciones
Comunicados
Manuales de la empresa

Diseño de persuasión

Afiches
Avisos
Elem. promocionales

Convención 1382 apto. 710

2900 2061

info@tangram.com.uy

www.tangram.com.uy