



MÓDULO **01**

# Clasificación de la porfiria



## Porfiria: una enfermedad minoritaria de importancia clínica

- La porfiria comprende un grupo de al menos 8 trastornos metabólicos<sup>1,2</sup>
  - Cada subtipo de porfiria conlleva un defecto congénito en una enzima de la vía de biosíntesis del grupo hemo<sup>1,2</sup>
  - Los subtipos de porfiria están asociados a distintos signos y síntomas en poblaciones de pacientes que pueden diferir en función del sexo y la edad<sup>1,3</sup>
- La prevalencia de algunos subtipos de porfiria podría ser más elevada de lo que suele asumirse<sup>3</sup>

### Prevalencia estimada de los subtipos de porfiria más frecuentes<sup>1,4</sup>

Subtipo de porfiria	Prevalencia estimada según los datos europeos y de los EE. UU.
Porfiria cutánea tarda (PCT)	1/10 000 (UE) <sup>1</sup>
Porfiria aguda intermitente (PAI)	0,118-1/20 000 (UE) <sup>1,4</sup> 5/100 000 (EE. UU.) <sup>1</sup>
Protoporfiria eritropoyética (PPE)	1/50 000-75 000 (UE) <sup>1</sup>

1. Ramanujam V-MS, Anderson KE. Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015;86:17.20.1-17.20.26. 2. Puy H et al. Porphyrias. *Lancet.* 2010;375:924-937. 3. Bissell DM et al. Porphyria. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872. 4. Elder G et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:848-857.

# Clasificación de la porfiria

## Hay 2 formas principales de clasificar la porfiria<sup>1,2</sup>:

1

En función de las localizaciones fisiológicas principales: hígado o médula ósea<sup>1,2</sup>



**Porfiria aguda hepática**



**Porfiria eritropoyética**

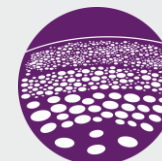
- Los precursores del hemo se originan ya sea en el hígado o la médula ósea, que son los tejidos más activos en la biosíntesis del hemo<sup>1,2</sup>

2

En función de las manifestaciones clínicas principales<sup>1,2</sup>



**Porfiria aguda**



**Porfiria fotocutánea**

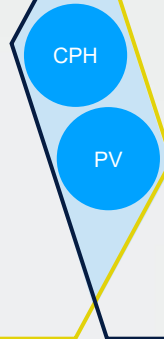
- Las manifestaciones clínicas principales son síntomas neuroviscerales (por ejemplo, dolor abdominal difuso intenso) asociados a episodios agudos o lesiones cutáneas producidos por la fototoxicidad<sup>1,2</sup>
- En cierta medida, el nombre «porfiria aguda hepática» podría ser inadecuado, ya que las manifestaciones clínicas pueden ser prolongadas y crónicas<sup>3</sup>

1. Bonkovsky HL. Neurovisceral porphyrias: what a hematologist needs to know. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;24-30. 2. Ramanujam V-MS, Anderson KE. Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015;86:17.20.1-17.20.26. 3. Anderson KE et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med*. 2005;142:439-450.

# Uso de las manifestaciones clínicas principales para la clasificación de 8 subtipos de porfiria

## Porfiria aguda hepática: manifestación principal de síntomas neuroviscerales agudos<sup>1</sup>

Los síntomas de la PAH están provocados por concentraciones elevadas de precursores intermediarios tóxicos ALA y PBG que se acumulan a causa de las deficiencias enzimáticas en la vía biosintética del grupo hemo, lo que daña el sistema nervioso<sup>2</sup>



## Porfiria fotocutánea: manifestación principal de lesiones cutáneas<sup>1</sup>



Los síntomas de la porfiria fotocutánea están provocados por concentraciones elevadas de las porfirinas fotosensibilizadoras<sup>2</sup>

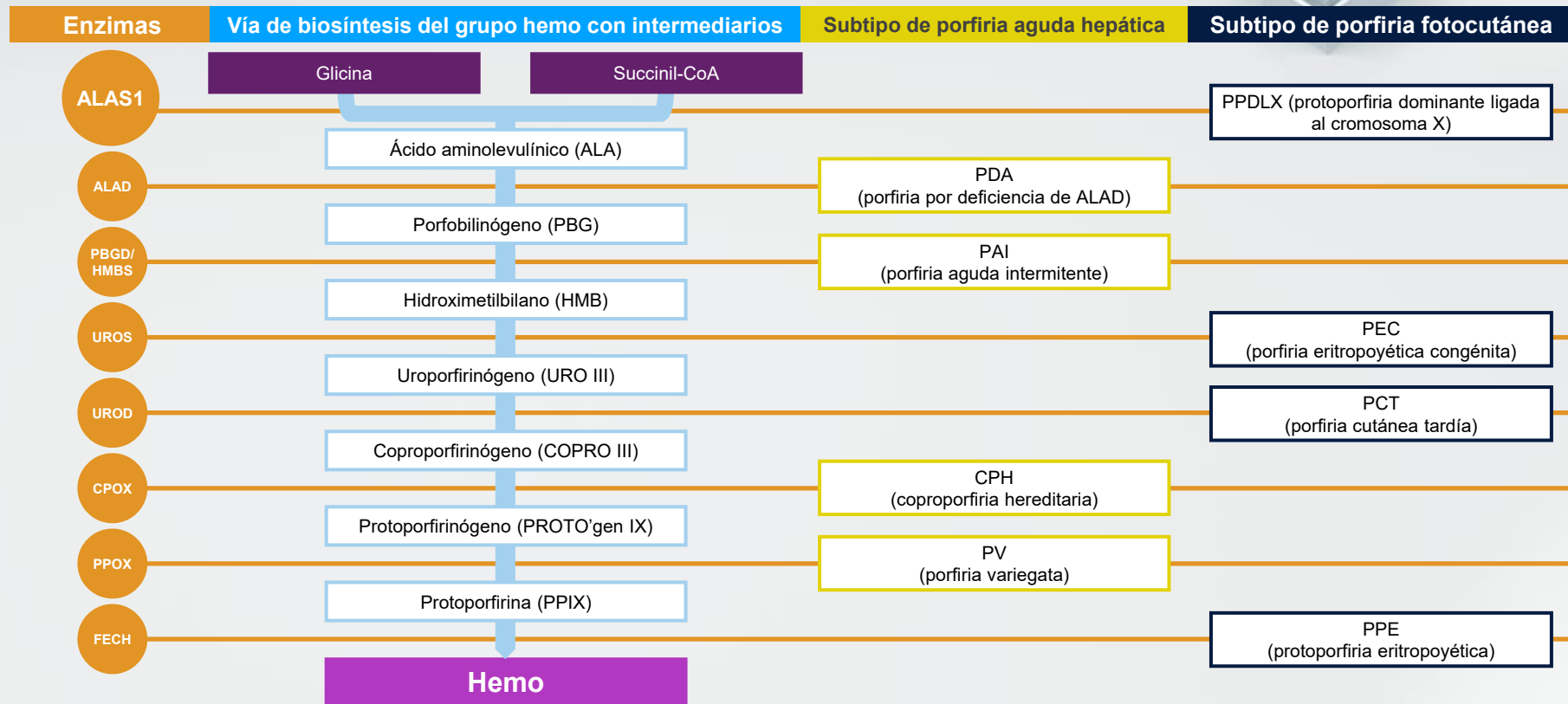
La CPH y la PV están relacionadas tanto con síntomas neuroviscerales agudos como con lesiones cutáneas<sup>1</sup>

PDA = porfiria por deficiencia de ácido aminolevulínico deshidratasa; PAI = porfiria aguda intermitente; ALA = ácido aminolevulínico; PEC = porfiria eritropoyética congénita; PPE = protoporfiria eritropoyética; CPH = coproporfiria hereditaria; PBG = porfobilinógeno; PCT = porfiria cutánea tardía; PV = porfiria variegata; PPDLX = protoporfiria dominante ligada al cromosoma X.

1. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 2. Bissell DM et al. Porphyria. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872.

# Vía de biosíntesis del hemo, enzimas defectuosas y porfirias relacionadas<sup>1</sup>

## La formación de ALA, catalizado por el ALAS1, es el paso que limita la biosíntesis del grupo hemo<sup>2</sup>



1. Bissell DM et al. Porphyria. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872. 2. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26.

## Prevalencia de los cuatro subtipos de PAH

Subtipo de PAH <sup>1</sup>	Prevalencia
PAI (porfiria aguda intermitente)	0,118-1/20 000 (UE*) <sup>2,3</sup> 5/100 000 (EE. UU.*) <sup>3</sup>
CPH (coproporfiria hereditaria)	2/1 000 000 (Dinamarca*) <sup>3</sup>
PV (porfiria variegata)	3,2/1 000 000 (UE*) <sup>2</sup>
PDA (porfiria por deficiencia de ácido aminolevulínico deshidratasa)	6 casos de PDA informados a nivel mundial en el momento de la publicación <sup>3</sup>

- La PAI representa aproximadamente el 80 % de los casos de PAH<sup>4</sup>
- La prevalencia de la PAI podría estar infradiagnosticada debido a que los cálculos se elaboran exclusivamente en función de los pacientes con síntomas de enfermedad y no en función de la presencia de una mutación de las enzimas<sup>5</sup>
  - Es aún menor la información que existe sobre los otros subtipos de PAH

\*Se citaron los datos de prevalencia de estos países en particular debido a que la investigación todavía está en curso y a la relativamente elevada prevalencia.

1. Anderson KE et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Elder G et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inher Metab Dis.* 2013;36:848-857. 3. Ramanujam V-MS, Anderson KE. Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015;86:17.20.1-17.20.26. 4. Simon A et al. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. *Patient.* 2018;11(5):527-537. 5. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26.

# La PAH es una enfermedad genética que puede verse afectada por una serie de factores desencadenantes hormonales y ambientales

- A los episodios agudos en pacientes con una predisposición genética suelen precederles factores desencadenantes hormonales y ambientales<sup>1-4</sup>
  - Cuando se manifiesta, la enfermedad puede ser debilitante e incluso potencialmente mortal<sup>5</sup>
- Los signos y síntomas son predominantes entre las mujeres en edad fértil, aunque también pueden aparecer en los varones<sup>3</sup>
  - No es frecuente que aparezcan síntomas de PAH antes de la adolescencia<sup>6</sup>
  - Es menos probable que haya episodios después de la menopausia<sup>2</sup>
- La prevalencia de la PAH es mayor entre las personas de raza blanca, especialmente del norte de Europa, aunque puede presentarse en todas las razas y grupos étnicos<sup>4,7</sup>

- Factores desencadenantes hormonales y ambientales de los episodios de PAH<sup>1,2,4</sup>:
  - La menstruación
  - El uso de muchos fármacos metabolizados por las enzimas CYP450 (por ejemplo, barbitúricos, gestágenos sintéticos, antibióticos de sulfamida)
  - Dietas rigurosas
  - Consumo de cigarrillos
  - Ingesta excesiva de alcohol
  - Infecciones e intervenciones quirúrgicas
  - Estrés

1. Anderson KE et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Bissell DM et al. Porphyria. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872. 3. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 4. Bylesjö I et al. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:612-618. 5. Ventura P et al. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: recommendations for diagnosing acute porphyrias. *Eur J Intern Med.* 2014;25:497-505. 6. Ramanujam V-MS, Anderson KE. Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015;86:17.20.1-17.20.26. 7. Besur S et al. Clinically important features of porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Metabolites.* 2014;4:977-1006.

# Resumen

## Definición y clasificación de la porfiria

- La porfiria es un grupo de al menos 8 trastornos metabólicos causados por alteraciones de las enzimas involucradas en la vía de biosíntesis del hemo<sup>1</sup>
- En función de las manifestaciones clínicas, se clasifica como PAH o porfiria fotocutánea<sup>2</sup>
  - Los signos y síntomas de la PAH se presentan debido a aumentos en los niveles de los intermediarios neurotóxicos ALA y PBG, lo cual produce lesiones del sistema nervioso<sup>2</sup>
  - Los signos y síntomas de la porfiria fotocutánea los causa un aumento en las concentraciones de las porfirinas fotosensibilizantes<sup>2</sup>

## PAH asociada a signos y síntomas debilitantes y potencialmente mortales

- Las manifestaciones principales de la PAH son dolor abdominal difuso intenso, así como otros signos y síntomas (por ejemplo, náuseas/vómitos, dolor/debilidad en las extremidades) que pueden evolucionar a daño neurológico e incluso la muerte<sup>3</sup>
- El término «*aguda*» en la porfiria hepática no describe adecuadamente las manifestaciones clínicas frecuentes, prolongadas y crónicas de esta enfermedad<sup>3</sup>

## ¿Es mayor de lo que se creía la prevalencia de la PAH?

- Se ha estimado que la prevalencia combinada de los subtipos de PAH es de aproximadamente 5 casos/100 000<sup>3</sup>
- No obstante, la prevalencia de la PAH podría ser mayor que las estimaciones actuales, dado que dichas estimaciones suelen limitarse a los pacientes con enfermedad sintomática<sup>4</sup>
- La PAH también está asociada al diagnóstico tardío y erróneo<sup>3</sup>

1. Ramanujam V-MS, Anderson KE. Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015;86:17.20.1-17.20.26. 2. Bissell DM et al. Porphyria. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872. 3. Anderson KE et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 4. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26.