



MÓDULO **03**

# Porfiria aguda hepática (PAH): Simplificar el proceso de diagnóstico



## PAH: una enfermedad minoritaria con indicios clínicos que pueden ayudar con el diagnóstico

En la medicina, la «cebra» es una expresión jergal que se usa para describir un diagnóstico relativamente minoritario. Proviene del refrán «Cuando se escucha el ruido de las pezuñas, no cabe esperar que se trate de una cebra», atribuido al Dr. Theodore Woodward, exprofesor de la University of Maryland School of Medicine en Baltimore a finales de 1940. Él explicaba que, dado que el caballo es el animal con pezuñas más común, sería natural suponer que el ruido de las pezuñas es producido por un caballo y no por una cebra.



Medical zebra. The EPIC (Empowering People With Invisible Chronic Illness) Foundation website. <http://www.epictogether.org/medical-zebra/>. Consultado el 8 de febrero de 2019.

# Descripción general de los desafíos del diagnóstico de la PAH

## Desafíos del diagnóstico de la PAH

- Los signos y síntomas multisistémicos de la PAH pueden ser semejantes a los de otras enfermedades, lo cual complica el diagnóstico<sup>1,2</sup>
- A menudo, los episodios agudos de dolor abdominal difuso intenso ocasionan que los pacientes acudan primero al servicio de urgencias (SU), donde la PAH suele pasarse por alto durante un diagnóstico diferencial<sup>1,3</sup>
- El diagnóstico de la PAH podría retrasarse hasta un máximo de 15 años y podría involucrar varias hospitalizaciones e incluso intervenciones quirúrgicas innecesarias<sup>1,4</sup>

## Factores que pueden facilitar un diagnóstico de PAH

- Reconocer un conjunto de signos y síntomas puede facilitar el diagnóstico<sup>5</sup>
- La PAH puede identificarse antes si el profesional sanitario analiza los antecedentes del paciente en cuanto a síntomas neuroviscerales y GI, además de los siguientes factores<sup>6</sup>:
  - Hospitalizaciones y visitas repetidas al SU sin que se haya establecido un diagnóstico definitivo
  - Necesidad de tratamiento con analgésicos opioides para aliviar el dolor

1. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 2. Szlendak U et al. Clinical, Biochemical and Molecular Characteristics of the Main Types of Porphyria. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368. 3. Bissell DM et al. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 4. Bonkovsky HL et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 5. Anderson KE et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med*. 2005;142:439-450. 6. Rudnick SR et al. The Patient Odyssey to Confirmed Acute Hepatic Porphyria Diagnosis: Clinical Characteristics and Healthcare Utilization of Patients Preceding Diagnosis of Acute Hepatic Porphyria. ACG 2018. Poster.

## Signos y síntomas más frecuentes de un episodio agudo

- Entre los síntomas y signos de la PAH\* se encuentran<sup>1-3</sup>:

# DOLOR ABDOMINAL DIFUSO E INTENSO



1 O MÁS DE LOS SIGUIENTES

Sistema nervioso PERIFÉRICO	Sistema nervioso CENTRAL	Sistema nervioso AUTÓNOMO	CUTÁNEO <sup>†</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Debilidad o dolor en las extremidades</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ansiedad</li><li>• Confusión</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Náuseas</li><li>• Vómitos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lesiones cutáneas en zonas expuestas al sol</li></ul>



Más del 90 % de los pacientes con PAH informan de dolor abdominal (describen un dolor abdominal agudo sin un punto concreto)<sup>1,2</sup>

\*Existen 4 subtipos de PAH. Aproximadamente un 80 % de los casos se tratan de porfiria aguda intermitente (PAI), seguida de coproporfiria hereditaria (CPH), porfiria variegata (PV), y porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa (PDA) que es sumamente rara.<sup>1,2,4</sup> †Los síntomas cutáneos solo se presentan en la CPH y la PV.<sup>1,3</sup>

1. Anderson KE et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Ventura P et al. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: recommendations for diagnosing acute porphyrias. *Eur J Intern Med.* 2014;25:497-505. 3. Balwani M et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology.* 2017;66:1314-1322. 4. Simon A et al. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. *Patient.* 2018;11:527-537.

# Pueden producirse síntomas crónicos en pacientes con PAH

## Métodos

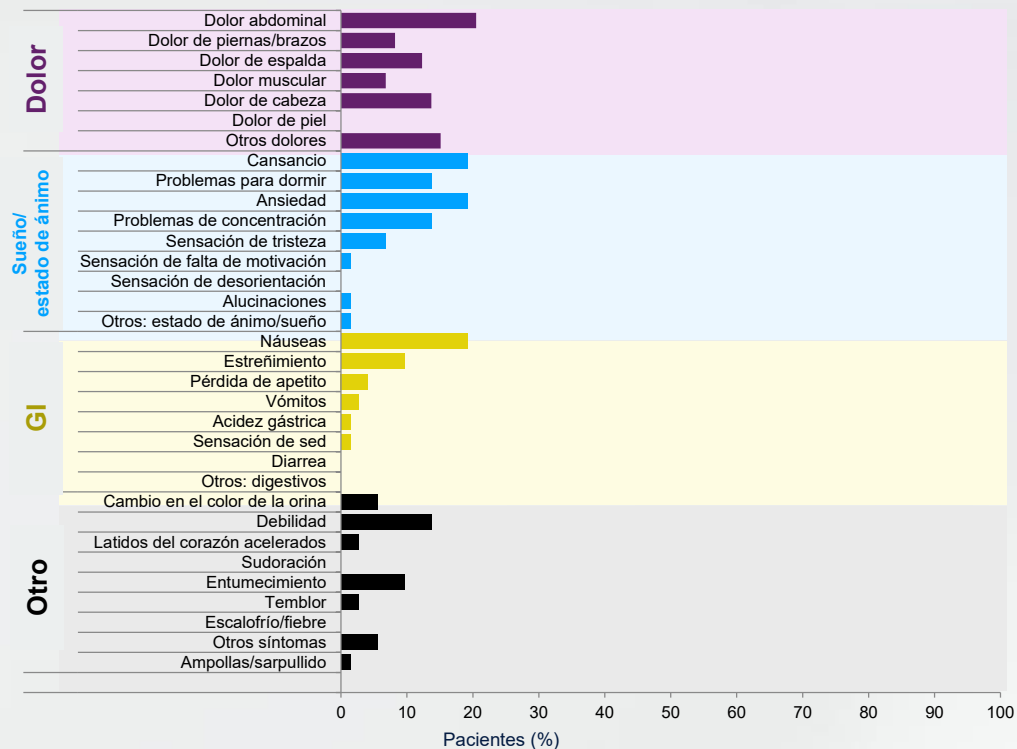
- EXPLORÉ: estudio observacional, multinacional, prospectivo, de historia natural de 112 personas que viven con episodios recurrentes de PAH
- Criterios de selección
  - $\geq 3$  episodios de porfiria por año o uso de tratamientos profilácticos

## Resultados

- El 46 % de los pacientes informaron tener síntomas diarios
- El 65 % de los pacientes informaron tener síntomas crónicos entre los episodios de porfiria frecuentes
  - Algunos de estos pacientes recibieron tratamiento con hemina u opioides como profilaxis

Adapted from: Gouya L, et al. EXPLORÉ: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558.

## Síntomas crónicos experimentados entre episodios de PAH



# La PAH puede diagnosticarse erróneamente como otras enfermedades más comunes



## Otros trastornos gastrointestinales<sup>1-3</sup>

Enfermedad de Crohn  
Síndrome del intestino irritable (SII)  
Gastroenteritis aguda con vómitos  
Hepatitis



## Trastornos neurológicos/ neuropsiquiátricos<sup>1,3,4</sup>

Fibromialgia  
Síndrome de Guillain-Barré  
Psicosis



## Trastornos ginecológicos<sup>3</sup>

Endometriosis



## Afecciones abdominales agudas<sup>1,5,6</sup>

Apendicitis  
Colecistitis  
Peritonitis  
Pancreatitis  
Oclusión intestinal

1. Ventura P et al. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: recommendations for diagnosing acute porphyrias. *Eur J Intern Med.* 2014;25:497-505. 2. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 3. Ko JJ et al. Real-World Analysis of Symptoms, Diagnostic Patterns, and Provider Perspective on Acute Hepatic Porphyrias. ACG 2018. Poster. 4. Meyer UA et al. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis.* 1998;18:43-52. 5. Alfadhel M et al. Acute intermittent porphyria caused by novel mutation in HMBS gene, misdiagnosed as cholecystitis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:2135-2137. 6. Kondo M et al. Porphyrias in Japan: Compilation of All Cases Reported through 2002. *Int J Hematol.* 2004;79:448-456.

## Diferenciación entre el dolor abdominal asociado a la PAH y otras afecciones GI más frecuentes

Dolor en el cuadrante superior derecho<sup>1</sup>

- Colecistitis
- Hepatitis

Dolor en el cuadrante superior izquierdo<sup>1</sup>

- Pancreatitis

Dolor en el cuadrante inferior derecho<sup>1</sup>

- enfermedad inflamatoria intestinal (EII)
- SII
- Apendicitis

Dolor en el cuadrante inferior izquierdo<sup>1</sup>

- EII
- SII

En cualquier parte<sup>1</sup>

- Obstrucción intestinal
- Peritonitis

### ***Dolor abdominal agudo por PAH***

- Dolor abdominal intenso, difuso y persistente sin fiebre ni leucocitosis<sup>2</sup>

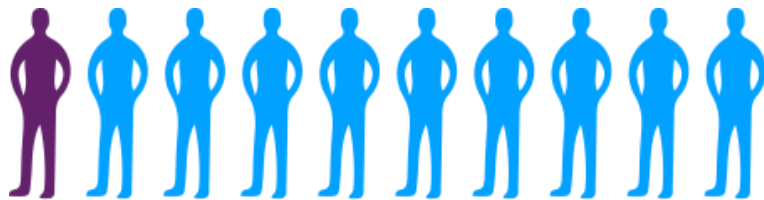
1. Cartwright SL, Knudson MP. Evaluation of acute abdominal pain in adults. *Am Fam Physician*. 2008;77:971-978. 2. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphryia. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26.

## Confusión de la PAH por afecciones neurológicas más frecuentes

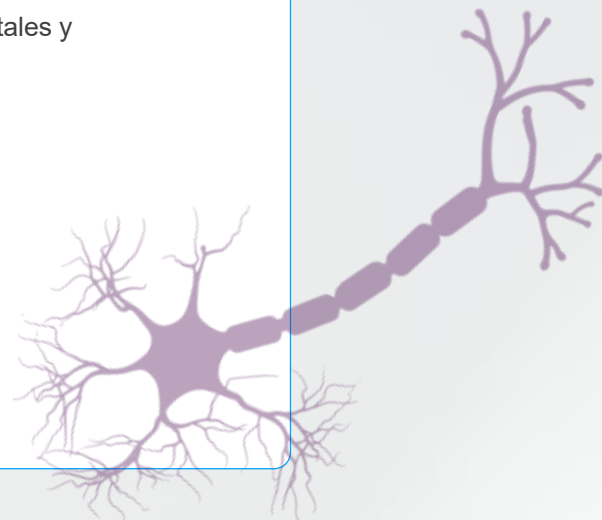
### Casos de PAH diagnosticada erróneamente como polineuropatía o encefalopatía

Se evaluó prospectivamente a 108 pacientes con afecciones neurológicas que presentaban síntomas que parecían indicar PAH, y que anteriormente no habían recibido un diagnóstico de PAH, para detectar porfirinas urinarias y sus precursores.

- Entre los síntomas se incluían dolor abdominal, disautonomía, polineuropatía, síntomas mentales y convulsiones.



**11 %** de los pacientes tenían PAH sin diagnosticar previamente, según lo determinado en función de las concentraciones urinarias de PBG



PBG = porfobilinógeno

Pischik E et al. Is screening for urinary porphobilinogen useful among patients with acute polyneuropathy or encephalopathy?. *J Neurol.* 2008;255:974-979.



# Características comunes de los pacientes con PAH

## Datos demográficos

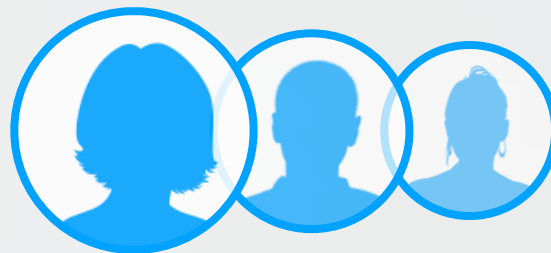
- La PAH se presenta con mayor frecuencia en mujeres en edad fértil<sup>1</sup>
  - No es frecuente que los signos y síntomas aparezcan antes de la adolescencia<sup>1</sup>, aunque el diagnóstico podría retrasarse hasta después de la edad fértil
- La PAH puede presentarse tanto en los varones como en las mujeres<sup>2,3</sup>
  - En un estudio, el 17 % de los varones y el 83 % de las mujeres tenían PAI<sup>2</sup>
- La PAH puede producirse en todos los grupos étnicos y raciales<sup>3</sup>
  - La PAH es más frecuente entre las personas de raza blanca<sup>2,4</sup>
  - La PAH puede encontrarse con una mayor prevalencia en ciertas regiones geográficas, tales como Suecia, Nueva Escocia y Sudáfrica, debido al efecto fundador en el que las mutaciones genéticas de un ancestro común se amplifican debido al aislamiento<sup>5-8</sup>

## Características clínicas iniciales de los episodios

- Varios días de cansancio intenso y dificultad para concentrarse<sup>1</sup>
  - Seguidos de un dolor abdominal, náuseas y vómitos que empeoran progresivamente, así como signos neurológicos leves
  - Debilidad, sensaciones desagradables y alteraciones afectivas

## Antecedentes

- Visitas anteriores al servicio de urgencias con síntomas semejantes y una evaluación sin diagnóstico<sup>1</sup>



1. Bissell DM et al. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 2. Bonkovsky HL et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 3. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 4. Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558. 5. Elder G et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36:849-857. 6. Lee J-S, Anvret M. Identification of the most common mutation within the porphobilinogen deaminase gene in Swedish patients with acute intermittent porphyria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:10912-10915. 7. Greene-Davis ST et al. Detection of a R173W mutation in the porphobilinogen deaminase gene in the Nova Scotian "foreign Protestant" population with acute intermittent porphyria: a founder effect. *Clin Biochem*. 1997;30:607-612. 8. Warnich L et al. Identification of three mutations and associated haplotypes in the protoporphyrinogen oxidase gene in South African families with variegate porphyria. *Hum Mol Genet*. 1996;5:981-984.

# Los signos y síntomas de PAH suelen aparecer en pacientes con predisposiciones genéticas expuestos a factores desencadenantes

Factor desencadenante	Comentario
Ciclo hormonal natural de las mujeres <sup>1-4</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La fase luteínica de la menstruación, cuando aumentan los niveles de progesterona, puede desencadenar los síntomas</li></ul>
Fármacos que han demostrado inducir la enzima ácido aminolevulínico sintasa 1 (ALAS1) <sup>1,2</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anticonceptivos orales</li><li>• Gestágenos</li><li>• Diversos anticonvulsivos</li><li>• Sulfamidas</li></ul>
Dieta <sup>1-4</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dietas rigurosas</li><li>• Restricciones extremas de las calorías o los carbohidratos</li></ul>
Factores del estilo de vida <sup>4,5</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fumar</li><li>• Consumo excesivo de alcohol</li></ul>
Infecciones e intervenciones quirúrgicas <sup>1,2,4,5</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Debidas a aumentos del estrés metabólico</li></ul>
Estrés psicológico <sup>4,5</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• En un estudio basado en la población de Suecia, tanto hombres como mujeres informaron de estrés psicológico como factor desencadenante<sup>4</sup></li></ul>

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. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet.* 2015;8:201-214.

## Diagnóstico bioquímico de la PAH

- Puede usarse el análisis puntual de orina de los niveles de porfobilinógeno (PBG), ácido delta-aminolevulínico (delta-ALA) y porfirina para diagnosticar la PAH<sup>1-3</sup>
  - Entre los 3 subtipos más frecuentes de PAH (PAI, CPH y PV), los episodios van acompañados de un aumento evidente del PBG<sup>3</sup>
- El análisis de las porfirinas en orina es una prueba no específica y no debería ser la única prueba utilizada en el diagnóstico de la PAH<sup>3</sup>
  - El análisis de las porfirinas en orina podría ayudar a diferenciar entre los subtipos de PAH<sup>2</sup>
  - La prescripción de pruebas analíticas para detectar las porfirinas en orina no incluye la evaluación del PBG/delta-ALA ni de sus respectivos niveles<sup>3</sup>
- El PBG y el ALA podrían permanecer elevados durante el restablecimiento de un episodio de PAI o de otros tipos de PAH<sup>3-5</sup>

Análisis puntual de orina	Valores de laboratorio por subtipo de PAH durante un episodio <sup>1,6</sup>			
	Porfiria aguda intermitente (PAI)	Coproporfirina hereditaria (CPH)	Porfiria variegata (PV)	Porfiria por deficiencia de deshidratasa ALA (PDA)
<b>PBG</b>	Elevados	Elevados	Elevados	No elevados
<b>Delta-ALA</b>	Elevados	Elevados	Elevados	Elevados
<b>Porfirinas</b>	Uroporfirina elevada	Coproporfirina (COPRO) elevada	COPRO elevada	COPRO elevada

1. Anderson KE et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450.
2. Balwani M et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology.* 2017;66:1314-1322.
3. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26.
4. Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology.* 2020; May;71(5):1546-1558.
5. Marsden JT, Rees DC. Urinary excretion of porphyrins, porphobilinogen and  $\delta$ -aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. *J Clin Pathol.* 2014;67:60-65.
6. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet.* 2015;8:201-214.

## Pruebas genéticas para la PAH

- Una vez que se confirma bioquímicamente un diagnóstico de PAH, puede usarse secuenciación genética para identificar la mutación y el subtipo de PAH<sup>1</sup>

Subtipo de PAH <sup>1,2</sup>	Mutaciones en genes que codifican enzimas deficientes <sup>1,2</sup>
PAI	Hidroximetilbilano sintasa (HMBS)
CPH	COPROgen oxidasa (CPOX)
PV	PROTOgen oxidasa (PPOX)
PDA	ALA deshidratasa (ALAD)

1. Balwani M et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology*. 2017;66:1314-1322. 2. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26.

# Resumen del proceso diagnóstico

## Antecedentes familiares de PAH (suelen desconocerse)/cuadro clínico inicial del paciente

Síntoma característico: dolor abdominal difuso intenso (dolor neurovisceral) sin fiebre ni leucocitosis<sup>1-3</sup>

- También pueden presentarse náuseas/vómitos, debilidad o dolor en las extremidades, ansiedad, confusión o lesiones cutáneas en las zonas expuestas al sol (solo CPH y PV)<sup>3</sup>

## Antecedentes del paciente

### Características del paciente

- Sexo: La PAH es más común en mujeres en edad fértil, pero también puede presentarse en varones<sup>3,4</sup>
  - En un estudio, el 17 % de los varones y el 83 % de las mujeres tenían PAH<sup>4</sup>
- Raza: La PAH es más frecuente en las personas de raza blanca, especialmente del norte de Europa, aunque puede presentarse en todas las razas<sup>2,4,5</sup>

### Posibles factores desencadenantes<sup>1,3</sup>

- Ciclo hormonal natural de las mujeres
- Fármacos que inducen la ALAS1
- Dietas rigurosas/restricciones extremas de las calorías o los carbohidratos
- Otros factores

## Pruebas de diagnóstico

- Análisis puntual de PBG/delta-ALA/porfirinas en orina<sup>1,2</sup>
  - El análisis de las porfirinas en orina es una prueba no específica y no debería ser la única prueba utilizada en el diagnóstico de la PAH<sup>2</sup>
- Pruebas de ADN para la confirmación del diagnóstico y la identificación del subtipo de PAH<sup>1</sup>

1. Balwani M et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology*. 2017;66:1314-1322. 2. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 3. Anderson KE et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med*. 2005;142:439-450. 4. Bonkovsky HL et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 5. Ramanujam V-MS, Anderson KE. Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet. Curr Protoc Hum Genet*. 2015;86:17.20.1-17.20.26.

# Resumen: beneficios de un rápido diagnóstico

## La PAH puede diagnosticarse erróneamente como otras enfermedades que se diagnostican con mayor frecuencia

- PAH: una serie de enfermedades genéticas minoritarias cuyos signos y síntomas cardinales, como dolor abdominal difuso intenso, pueden ser semejantes a los de otras afecciones más frecuentes<sup>1</sup>
- Reconocer un conjunto de signos y síntomas deberían suscitar sospechas de PAH<sup>1,2</sup>

## Importancia de un rápido diagnóstico

- Un rápido diagnóstico durante los episodios agudos de PAH podría evitarles a los pacientes hospitalizaciones múltiples y procedimientos quirúrgicos innecesarios<sup>1,3,4</sup>

## Prueba bioquímica de diagnóstico

- El uso oportuno de un análisis puntual de delta-ALA/PBG/porfirinas en orina facilita el diagnóstico diferencial de la PAH<sup>1,5</sup>
- El análisis de las porfirinas en orina es una prueba no específica y no debería ser la única prueba utilizada en el diagnóstico de la PAH<sup>4</sup>
- En los 3 subtipos más frecuentes de PAH, los episodios van acompañados de un aumento evidente del PBG, que pueden medirse fácilmente en la orina<sup>4</sup>

1. Anderson KE et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Rudnick SR et al. The Patient Odyssey to Confirmed Acute Hepatic Porphyria Diagnosis: Clinical Characteristics and Healthcare Utilization of Patients Preceding Diagnosis of Acute Hepatic Porphyria. ACG 2018. Poster. 3. Bonkovsky HL et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med.* 2014;127:1233-1241. 4. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 5. Balwani M et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology.* 2017;66:1314-1322.