

Castillo, Nicolás

**Porfiria Aguda Intermitente,
identificación mediante el estudio
clínico, bioquímico y molecular más
presentación de caso en Argentina**

**Tesis para la obtención del título de posgrado de
Especialista en Hematología**

Directoras:

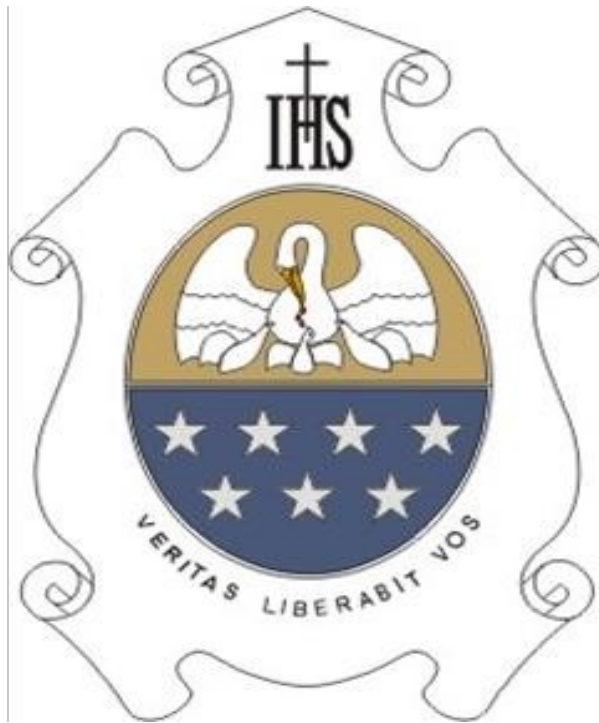
Fassetta, Fernanda

Parera, Victoria

Documento disponible para su consulta y descarga en Biblioteca Digital - Producción Académica, repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC.



[Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



Universidad Católica de Córdoba

Facultad de Ciencias Químicas

**“Porfiria Aguda Intermitente,
identificación mediante el estudio clínico,
bioquímico y molecular más presentación
de caso en Argentina”**

**Trabajo final de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Católica de Córdoba
conforme a los requisitos para obtener el título de Especialista en Bioquímica Clínica Área**

Hematología

Por

Bioq. Castillo, Nicolás

Universidad Católica de Córdoba

Córdoba, Argentina 2023

Directora de Trabajo Final

Dra. Parera, Victoria

Codirectora de trabajo Final

Bioq. Esp. Fassetta, Fernanda

Comisión de Trabajo Final

Dr Soria, Néstor

Dr Orsilles, Miguel

Bioq. Esp. Nibeyro, Guadalupe

Universidad Católica de Córdoba

Córdoba, Argentina 2023

Sumario

RESUMEN.....	XV
SUMMARY.....	XVI
1. Grupo Hemo.....	1
1.1 Estructura del grupo hemo.....	1
1.2 Importancia del grupo hemo.....	2
1.3 Las enfermedades relacionadas con el hemo.....	3
1.4 Metabolismo del grupo hemo.....	5
1.4.1 Biosíntesis del grupo hemo.....	5
1.4.2. Regulación de la síntesis del grupo hemo.....	11
1.4.3 Catabolismo del grupo hemo.....	18
1.4.3.1 Regulación transcripcional.....	19
2. Porfirias. Generalidades y Clasificación.....	22
2.1 Reseña histórica.....	22
2.2 Definición y clasificación de Porfirias.....	22
3. Porfiria Aguda Intermitente.....	29
3.1. Porfobilinogéno deaminasa.....	29
3.2 Fisiopatología de la PAI.....	30
3.3 Manifestaciones clínicas.....	36
3.4 Complicaciones a largo plazo.....	41
3.5 Diagnóstico.....	43
3.6 Tratamiento.....	50
3.6.1 Manejo o prevención de ataques agudos recurrentes.....	51
3.6.2 Nuevas terapias.....	53
3.7 Prevalencia, penetrancia y genética de PAI.....	57
3.8 PAI en Argentina.....	60
4. Presentación de un Caso.....	62
5. Conclusión.....	65
6. Bibliografía.....	67

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AD: Autosómico dominante

ADH: Hormona antidiurética

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ADRES: Secuencias del ácido δ -amino levulínico inducibles por fármacos

ALA: Ácido δ -aminolevulínico

ALAD: Ácido δ -aminolevulínico dehidrasa

ALADP: Porfiria por deficiencia de ALA-D

ALAS: Ácido δ -aminolevulínico sintetasa

ALAS1: Ácido δ -aminolevulínico sintetasa 1

ALAS2: Ácido δ -aminolevulínico sintetasa 2

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico

AP1: Activador de la proteína 1

AR: Autosómico recesivo

AREs: Elementos sensibles a antioxidantes

ARNi: Ácido ribonucleico de interferencia

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

BVR: Biliverdina reductasa

CAR: Receptor constitutivo de androstano

CBS: Cistationina beta sintetasa

CIPYP: Centro de Investigaciones sobre Porphirinas y Porfirias

CO: Monóxido de carbono

CP: Motivos de residuos de cisteína y prolina

CPH: Coproporfiria Hereditaria

CPOX: Coproporfinógeno oxidasa

CREB: Proteína de unión a elementos sensibles a AMPc

CYPs: Citocromo P450

DMAB: Ácido p-dimetilaminobenzaldehído

DPM: Dipirrometano

DXLSA: Anemia sideroblástica asociada o ligada al cromosoma X

EDTA: Acido etilendiaminotetraacético

EPO: Eritropoyetina

EROs: Especies reactivas de oxígeno

Fe: Hierro

FECH y FC: Ferroquelatasa

FLVCR1: Receptor 1 del subgrupo C del virus de la leucemia felina

FOXO1: Proteína de la caja de la horquilla O1

FXR: Receptor nuclear farsenoide X

GABA: Ácido gamma aminobutírico

GMPc: Guanilato monofosfato cíclico

GnRH: Hormona liberadora de gonadotrofina

GOF: Ganancia de función

GS: Glutation S-transferasa

HDAC3: Complejo correceptor NcoR/histona desacetilasa3

HMB: Hidroximetilbilano

HMBS: Hidroximetilbilano sintetasa

HMOX: Hemo oxigenasa

HMR: Motivos de regulación del hemo

HNF3: Factor nuclear hepático 3

HPLC: Cromatografía líquida de alta presión

HRE: Elementos sensibles a hemo

IRE: Elemento sensible a insulina y elemento sensible al hierro

IRP 1 y 2: Proteínas regulables por hierro

LC/MS: Cromatografía líquida-espectrometría de masa

LOF: Pérdida de función

LONP1: Hexámero homo-oligomérico

MAREs: Elementos sensibles a la proteína Maf

MFRN1: Mitoferrina

MPREs: Elementos sensibles a metaloporfirinas

NADPH: Nicotín adenosín difosfato hidrogenasa

NO: Óxido nítrico

NOS: Óxido nítrico sintetasa

Nrf-1: Factor regulador nuclear 1

PAI: Porfiria Aguda Intermitente

Pb: Plomo

PBG: Porfobilinógeno

PBGD: Porfobilinógeno deaminasa

PCE: Porfiria Congénita Eritropoyética

PCFT/HCP1: Transportador de folato acoplado a protones/proteína transportadora de hemo 1

PCT: Porfiria Cutánea Tardía

PEPT2: Transportador de péptidos 2

PGC1 α : Receptores proliferadores peroxisomales gamma coactivador transcripcional 1 alfa

PPE: Protoporfiria Eritropoyética

PPLX: Protoporfiria ligada al cromosoma X

PPIX: Protoporfirina IX

PPOX: Protoporfirinógeno oxidasa

PRES: Síndrome de encefalopatía posterior reversible

PTO: Porfirinas totales urinarias

PV: Porfiria Variegata

PXR: Receptor de pregnano

RNs: Receptores nucleares

S: sulfuro

SIADH: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética

SNC: Sistema nervioso central

TRP: Triptofano

UROD: Uroporfirinógeno decarboxilasa

UROS: Uroporfirinógeno sintetasa III

XLSA: Anemia sideroblástica ligada al cromosoma X

Zn: Zinc

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del grupo hemo	1
Figura 2. Diversos caminos del hemo recientemente sintetizado	4
Figura 3. Biosíntesis del hemo con sus importadores y exportadores	9
Figura 4. Ruta metabólica de la biosíntesis del grupo hemo	10
Figura 5. Mecanismo de regulación mediante ALAS1	13
Figura 6. Regulación hepática del hemo a través de ALAS1	15
Figura 7. Esquematización de la regulación del hemo en células eritroides.	17
Figura 8. Regulación de la traducción de ALAS2 por el Fe libre mediante interacción IRE/IRP.	18
Figura 9. Catabolismo del hemo	20
Figura 10. Regulación del hemo en el hígado	21
Figura 11. Biosíntesis del hemo con sus enzimas y los distintos tipos de Porfiria.	24

Figura 12. Algoritmo presuntivo para diagnóstico de Porfirias	28
Figura 13. HMBS y su catálisis en la elongación de la cadena pirrólica.	30
Figura 14. Factores precipitantes y patogenicidad de los ataques agudos en PAI	36
Figura 15. Test de Hoesch positivo en pacientes cursando crisis aguda	45
Figura 16. Algoritmo diagnóstico de laboratorio tras hallazgo de niveles aumentados de PBG	47
Figura 17. Terapia genética con Givosiran	54
Figura 18. Fisiopatología del ataque agudo con sitios de acción de las terapias emergentes.	56
Figura 19. Esquema del empalme del gen <i>HMBS</i> con sus transcriptos ubicuo y eritroide	58
Figura 20. Esquema de las distintas variantes reportadas de <i>HMBS</i>	59
Figura 21. Distribución porcentual de individuos con PAI por sexo y por presentación clínica	60
Figura 22. Tipos de mutaciones en <i>HMBS</i> en PAI, subgrupo de mutaciones de cambio de aminoácidos con la mutación p.G111R más frecuente en Argentina.	61

Figura 23. Gráfico de representación de la mutación p.G111R en la familia estudiada.

64

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características clínicas, epidemiológicas y genéticas de las Porfirias	24-25
Tabla 2. Continuación: Características clínicas, epidemiológicas y genéticas de las Porfirias	26-27
Tabla 3. Fármacos seguros y opciones terapéuticas para tratamiento de pacientes con Porfiria hepática aguda	31-33
Tabla 4. Drogas comunes en el uso práctico pero que no son seguras en pacientes con PAI	33-34
Tabla 5. Subgrupos de PAI basados en niveles de precursores porfirinogénicos y ataques agudos padecidos por año	37
Tabla 6. Sintomatología durante episodios agudos y crónicos en pacientes sintomáticos y portadores asintomáticos	40-41
Tabla 7. Pruebas diagnósticas durante ataque agudo de PAI	46
Tabla 8. Metodología diagnóstica de laboratorio para PAI y otras Porfirias agudas	49-50
Tabla 9. Factores precipitantes o desencadenantes de crisis agudas	50-51
Tabla 10. Estudio de PAI en una familia argentina	63

RESUMEN

Las Porfirias son un grupo de enfermedades que hasta la actualidad son de muy poco conocimiento. Se las caracteriza como enfermedades metabólicas raras y en su mayoría son heredadas genéticamente, aunque en ciertas ocasiones pueden adquirirse debido a muchos factores ambientales y así desencadenar una clínica exacerbada. Estas enfermedades a menudo pueden imitar a otras afecciones médicas y neuropsiquiátricas agudas por lo que resulta difícil un diagnóstico certero a simple vista, así también como la tardanza en el diagnóstico y el tratamiento inadecuado puede ser fatal.

Este presente estudio monográfico pretende profundizar los conocimientos actuales sobre etiología, clasificación, características clínicas, patogenia, genética, diagnóstico y tratamiento de Porfirias con el fin de obtener más herramientas para un diagnóstico adecuado y un correcto tratamiento para evitar crisis agudas, así como su desencadenamiento en los casos latentes.

Palabras claves: grupo hemo, déficit enzimático y crisis agudas.

SUMMARY

The porphyrias are a group of diseases that until now little have been known.

They are characterized as rare metabolic diseases and are mostly genetically inherited, although they can sometimes be acquired due to many environmental factors and thus trigger an exacerbated clinic or acute attack.

These diseases can often suggest other acute medical and neuropsychiatric conditions, making it difficult to establish an accurate diagnosis at first sight, and delay in diagnosis and treatment can be fatal.

This monograph study aims to look deeper into the current knowledge about etiology, classification, clinical features, pathogenesis, genetics, diagnosis and treatment of Porphyrias in order to obtain more tools for an adequate diagnosis and a correct treatment to avoid acute crises.

Key words: heme group, enzyme deficiency and acute crises.

1. Grupo Hemo

1.1 Estructura del grupo hemo

Su estructura fue establecida por primera vez en 1912 por Kuster, quien describió que cada molécula de hemoglobina posee cuatro grupos prostéticos (no proteicos) denominados grupos hemo (SANS-SABRAFEN, 2007).

El grupo hemo posee una estructura heterocíclica y plana llamada protoporfirina IX (PPIX) con un átomo de hierro (Fe). La PPIX está constituida por cuatro anillos pirrólicos que se unen entre sí por puentes metenos o metilenos (-CH=) formando un anillo tetrapirrólico, el cual coordina en la posición central a través de cuatro átomos de nitrógeno a un átomo de Fe en estado reducido (Fe ++). El átomo de Fe posee 6 pares de electrones, de los cuales 4 están unidos a los nitrógenos pirrólicos del macrociclo de la porfirina, dejando dos pares de electrones libres, uno por debajo y uno por encima del plano del anillo de porfirina. El primer par se coordina con residuos de histidina pertenecientes a las cadenas de globina y el otro par se coordina para la unión con el oxígeno (Phillips, 2019) (Figura 1).

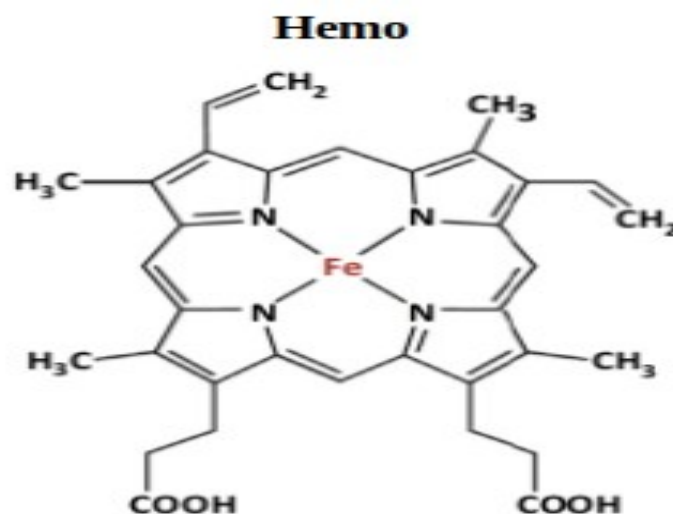


Figura 1. Estructura del grupo hemo. Modificado de Ponka et al. (2017).

El anillo tiene una estructura rígida debido a la presencia de enlaces conjugados que absorben radiación en la zona visible del espectro. La absorción cambia con la presencia de distintas cadenas laterales que dan lugar a las distintas formas de hemo, de las cuales la variedad más común en la naturaleza es el hemo b, aunque también existen el hemo a y hemo c (Fan et al., 2019).

1.2 Importancia del grupo hemo

El grupo hemo (o ferroprotoporfina IX o hemo b) junto con la clorofila forman parte de los llamados pigmentos de la vida. Su presencia en los seres vivos induce color rojo a la sangre y verde a las plantas (Stölzel et al., 2019) participando en múltiples funciones importantes a nivel metabólico celular, como el proceso de fotosíntesis y de muchas reacciones catalíticas. El Fe contenido dentro del grupo hemo es indispensable para la vida ya que este metal actúa como cofactor de un gran número de enzimas llamadas hemoproteínas (Bryant et al., 2020).

Las hemoproteínas actúan en múltiples funciones importantes en los organismos vivos, tales como las relacionadas a la unión y transporte del oxígeno, como la hemoglobina y mioglobina, así también como en el transporte de monóxido de carbono (CO) y óxido nítrico (NO) activando una cascada de señalización a través de la formación de guanilato monofosfato cíclico (GMPc) activado por la enzima guanilato ciclasa unida al grupo hemo. También actúan respecto al metabolismo de oxígeno: las oxidasas, catalasas, hidroxilasas y peroxidasas, controlando la regulación del peróxido de hidrógeno en los peroxisomas, la óxido nítrico sintetasa (NOS) involucrada en la síntesis del NO, teniendo un rol a nivel del sistema nervioso central (SNC), del endotelio vascular y del sistema inmune. Participan en la transferencia de electrones a nivel mitocondrial (complejo II, III, IV y citocromo c) y en el metabolismo de diversas drogas y de esteroides tales como vitamina D3 a través de citocromos P450 (CYPs), (Buendía Martínez., 2019), (Barupala et al., 2016), (Ponka et al., 2017).

El grupo hemo es un importante cofactor debido a que posee propiedades de óxido-reducción en su átomo central e hidrofóbicas otorgadas por su anillo pirrólico permitiendo así la interacción con proteínas y lípidos. Esto hace que el hemo libre y las porfirinas tengan consecuencias tóxicas sobre las células, ya que se generarían Especies Reactivas de Oxígeno (EROs), produciendo daño directamente sobre diversos componentes tales como lípidos mediante oxidación, agregación a membranas y alteración de la permeabilidad. A través de la catálisis de procesos oxidativos se favorece la agregación de proteínas y mediante dicha oxidación el daño del ADN (Donegan et al., 2019).

1.3 Las enfermedades relacionadas con el hemo

Teniendo en cuenta las características citotóxicas del hemo, es de vital importancia que el hemo extracelular esté bajo algún tipo de regulación, la cual se lleva a cabo mediante la formación de proteínas tales como hemoglobina, albúmina, hemopexina y lipoproteínas de alta y baja densidad (Maitra et al., 2019).

Existen ocasiones en que se producen alteraciones en la biosíntesis, acumulación y degradación del grupo hemo capaces de inducir diversas patologías de origen adquirido o de herencia genética.

Como ejemplo de causas adquiridas se encuentran: estrés oxidativo, hemólisis e inflamación debido a una alta exposición de toxicidad de hemo libre (Sawicki et al., 2015) (Figura 2).

Se puede producir un efecto proinflamatorio tras el reclutamiento de glóbulos blancos, rojos y plaquetas al endotelio vascular alterando su normal funcionamiento. También dentro de causas adquiridas se observan diversas patologías como anemias tipo falciforme, hemolíticas,

rabdomiólisis por un aumento del hemo libre y su consiguiente citotoxicidad (Jaramillo-Calle, 2017). Otra causa adquirida es la intoxicación por el metal plomo (Pb), mediante la inhibición enzimática de su camino biosintético debido al reemplazo del Zinc (Zn) por Pb en Ácido δ -aminolevulínico dehidrasa (ALAD) (Barupala et al., 2016).

En cuanto a causas de origen genético se encuentran aquellas referidas a déficit o defectos a nivel enzimático, las cuales están involucradas en los pasos de la síntesis del hemo, por ejemplo, pérdida de la función enzimática por mutación de ácido δ -aminolevulínico sintetasa 2 (ALAS2) conduciendo a anemia sideroblástica asociada o ligada al cromosoma X (XLSA) (Fujiwara & Harigae, 2019) y de enfermedades metabólicas como las Porfirias (Poli et al., 2021).

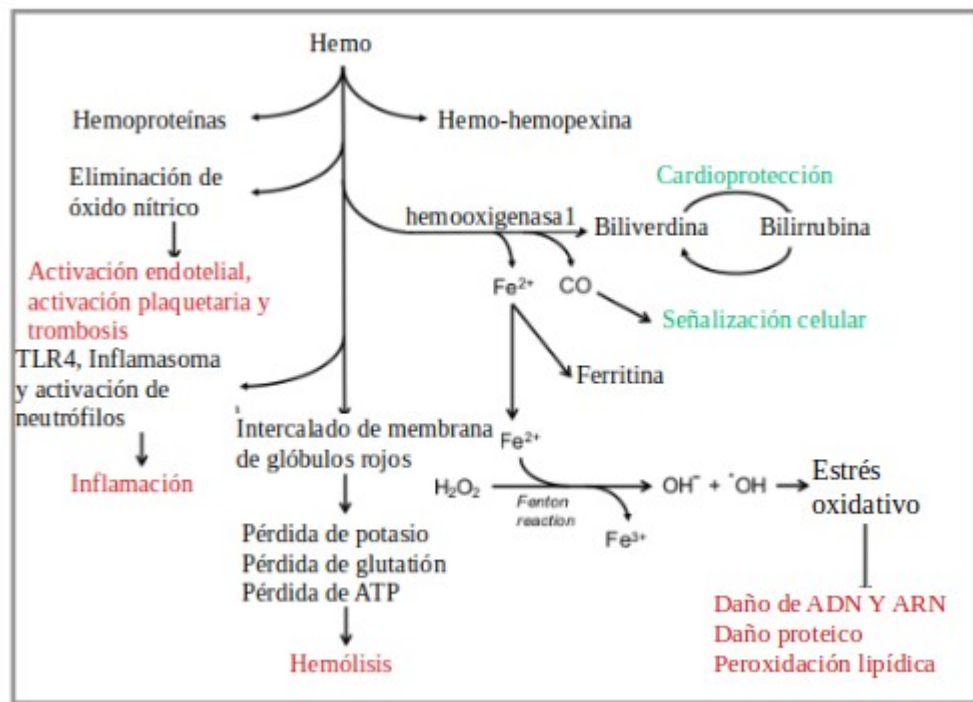


Figura 2. Diversos caminos del hemo recientemente sintetizado.

Modificado de Sawicki et al. (2015).

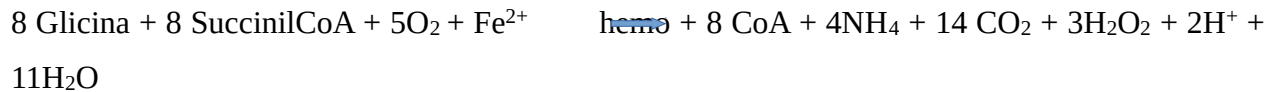
1.4 Metabolismo del grupo hemo

1.4.1 Biosíntesis del grupo hemo

El grupo hemo es sintetizado por casi todas las células del cuerpo humano, principalmente por células eritropoyéticas en la médula ósea en un 80% (las cuales lo hacen desde su estadio inmaduro ya que necesitan sintetizar hemoglobina para poder transportar oxígeno) y por células hepáticas 15% (para síntesis de citocromos y otras hemoproteínas), el 5% restante es sintetizado por otros tejidos (Besur et al., 2014), (Szlendak et al., 2016).

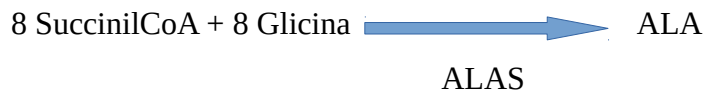
La síntesis del grupo hemo en animales (como así también hongos y procariontes) es llevada a cabo mediante 8 pasos enzimáticos, distribuyéndose entre la mitocondria y el citosol, en el cual la primera, sexta, séptima y octava enzimas son mitocondriales mientras que la segunda, tercera, cuarta y quinta son citosólicas.

La reacción total de la síntesis del grupo hemo en las células de mamíferos es:



Los productos, 8 CoA, 8 CO₂, 2H⁺ y hemo son generados en la matriz mitocondrial mientras que 2 CO₂, 3H₂O₂ y 2H₂O son generados en el espacio de la membrana mitocondrial interna, el resto de los productos son citosólicos (Dailey & Meissner, 2013), (Fujiwara & Harigae, 2015).

El primer paso ocurre en la mitocondria ya que el precursor se encuentra únicamente en esta organela y comienza con la unión de ocho moléculas de succinilCoA con ocho moléculas de glicina a través de una condensación catalizada por la primera enzima mitocondrial de la ruta ALAS para producir ácido δ-aminolevulínico (ALA) siendo el piridoxal 5'-fosfato un cofactor necesario.



Luego ALA emigra de la mitocondria hacia el citosol por canales de transporte aún desconocidos, aunque se ha visto que la proteína SLC25A38 podría facilitar la producción de ALA mediante la importación de glicina a la mitocondria o por intercambio de glicina por ALA a través de la membrana mitocondrial interna. La proteína ABCB10 (del inglés *ATP-binding cassette transporter*) funcionaría de manera similar en la síntesis de ALA en la mitocondria y su exportación ya que se observó que la inhibición de ABCB10 producía la disminución de los niveles de hemo celular y mitocondrial. Ambas proteínas se encuentran en la membrana mitocondrial interna (Chiabrando et al., 2014).

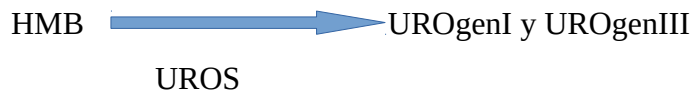
Una vez que ALA se encuentra con otros ALA en el citosol se produce la unión de dos compuestos ALA para formar porfobilinógeno (PBG) catalizado por la segunda enzima de la ruta (primera enzima citosólica) llamada ALA dehidrasa (ALAD) o también conocida como PBG sintetasa.



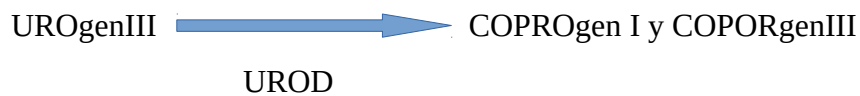
El PBG monopirrólico sufre una polarización de 4 unidades para formar así un compuesto tetrapirrólico llamado hidroximetilbilano (HMB) catalizado por la tercera enzima de la ruta llamada PBG deaminasa (PBGD) o HMB sintetasa (HMBS).



El HMB es un tetrapirrol no cíclico e inestable el cual sufre dos efectos, mediante una ciclación no enzimática se transforma en UROporfirinógenoI (UROgenI) y mediante la catálisis de la cuarta enzima de la ruta llamada UROporfirinógenoIII sintetasa o (UROS) produce UROgenIII por la rotación de la posición de uno de los pirroles.



Luego estos porfirinógenos octacarboxílicos (UROgenI y UROgenIII) sufren la decarboxilación de acetatos inducida por la quinta enzima de la ruta UROgen decarboxilasa o UROD para dar como resultado los compuestos tetracarboxílicos denominados coproporfinógenos I y III (COPROgenI y COPROgenIII).



Es aquí donde el COPROgenI queda con un significado incierto o denominado vía metabólica muerta ya que no es sustrato de la sexta enzima de la ruta de síntesis del grupo hemo.

El compuesto COPROgenIII necesita ser transportado por una proteína ATP-ABCB6, transportador de la membrana mitocondrial externa que actúa como punto de control para mejorar o impedir la siguiente producción de hemo hacia el espacio intermembrana en donde éste sufre una decarboxilación inducida por la quinta enzima llamada COPROgen oxidasa (CPOX) para formar protoporfirinógeno IX o PROTOgenIX (Kiening & Lange, 2022).



Luego el PROTOgenIX formado es oxidado por la séptima enzima de la ruta llamada PROTOgen oxidasa o PPOX para formar PPIX llevado a cabo en la membrana mitocondrial interna.



En el paso final de esta larga ruta, la PPIX es catalizada por la octava y última enzima Ferroquelatasa (FECH) o hemo sintetasa, la cual induce la introducción del átomo de Fe en estado reducido (Fe⁺⁺) llamándose Ferroprotoporfirina IX o HEMO (Phillips, 2019), (Barupala et al., 2016), (Figura 4).



La enzima FECH forma parte de un complejo multienzimático de acción sinérgica compuesto por FECH, mitoferrina1 (MFRN1), TMEM14 y la ya mencionada ABCB10, que posibilita la coordinación de los sustratos, PPIX y Fe para evitar la libre asociación en la matriz mitocondrial debido a las propiedades potencialmente tóxicas de cada sustrato. TMEM14 es una proteína transportadora de la membrana mitocondrial interna que permite el paso de PROTOgenIX a la matriz mitocondrial para convertirse en PPIX y finalmente en hemo. A través de modelos murinos se demostró que su déficit producía acumulación de porfirinas a nivel fetal, cese de la maduración eritroide y muerte embrionaria debido a la profunda anemia (Yien et al., 2015), mientras que ABCB10 estabiliza la expresión de MRFN1 (Yien et al., 2014) (Seguin et al., 2017) (Karim et al., 2015). Algunos estudios pusieron en evidencia la importancia de otro importador en la membrana mitocondrial interna de la familia ABCB, la enzima ABCB7 que forma parte del complejo multienzimático, ya que se comprobó que la FECH dimérica se une a homodímeros ABCB10 y ABCB7, mientras que la pérdida de ABCB7 se relaciona a XLSA, pérdida de proteínas S-Fe mitocondriales, sobrecarga de Fe mitocondrial y pérdida de la estabilidad de FECH (Maio et al., 2019). El hemo una vez sintetizado es exportado a través de las dos membranas de la mitocondria para formar hemoproteínas. El único exportador identificado hasta el momento es Flvcr1 (del inglés *Feline Leukemia Virus subgroup C receptor 1*), siendo su isoforma FLVCR1b la que se encuentra en la mitocondria; su rol exportador de hemo se evidenció con estudios *in vitro* donde su sobreexpresión promovía la síntesis de hemoproteínas mientras que su inhibición causaba una acumulación perjudicial de hemo dentro de la mitocondria (Chiabrando et al., 2014), (Mercurio et al., 2015), (Sawicki et al., 2015). Otra proteína de la superficie celular, ABCG2 demostró estar involucrada en la regulación del grupo hemo, ya que su delección inducía una acumulación de PPIX en las células eritroides de ratones. Al igual que ABCB6, importador mitocondrial de URO/COPRO y exportador celular de PPIX, se demostró que su supresión en modelos murinos mutantes de FECH, producía retención y acumulación de porfirinas con daño hepático (Sawicki et al., 2015), (Fukuda et al., 2016) (Sachar et al., 2016) (Figura 3).

También se han evidenciado mecanismos de adquisición de hemo directamente del ambiente por células cardíacas como cardiocitos y células del lumen, utilizando transportador de folato acoplado a protones/proteína transportadora de hemo 1 (PCFT/HCP1) (del inglés *proton-coupled folate transporter/ heme carrier protein 1*) (Sawicki et al., 2015).

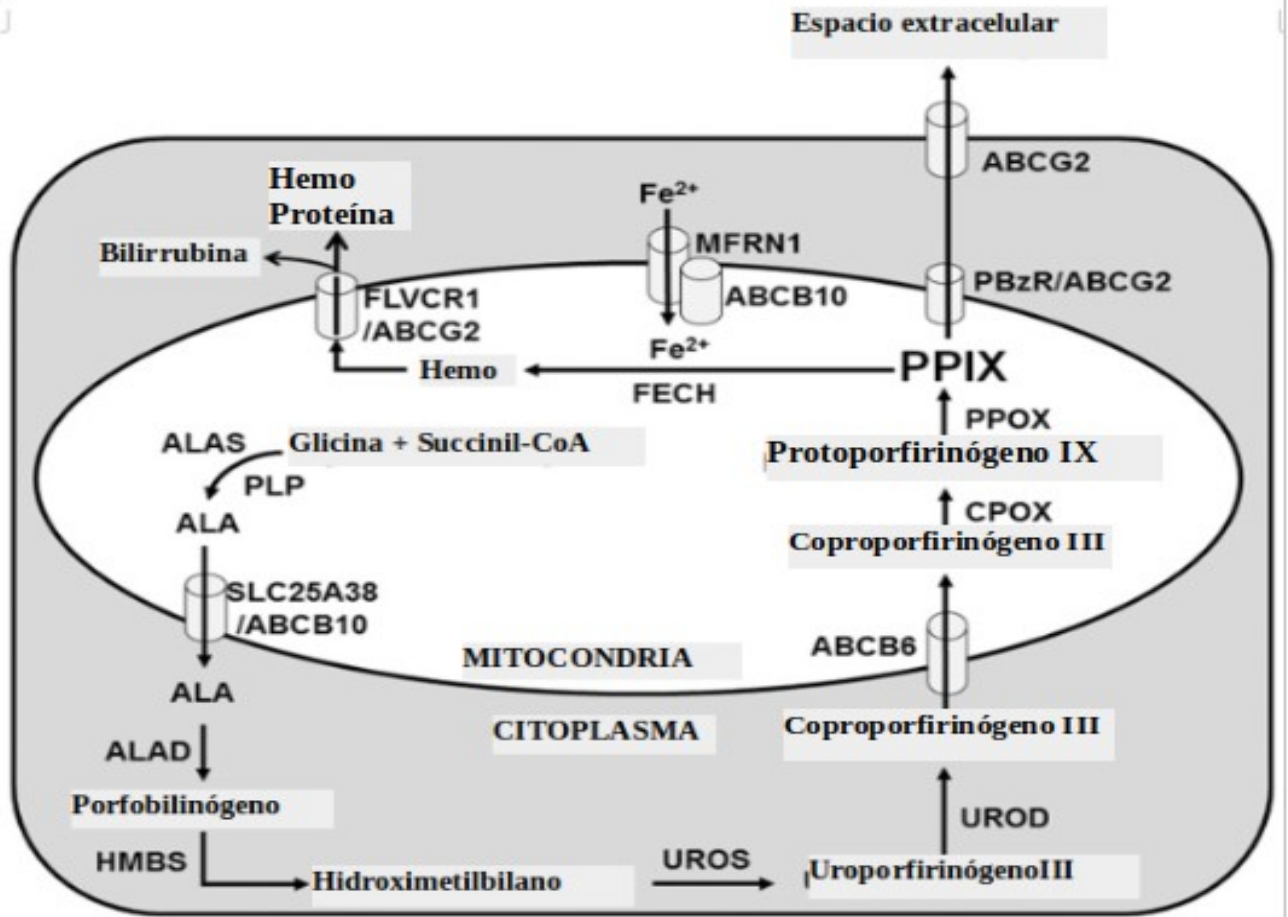


Figura 3. Biosíntesis del hemo con sus importadores y exportadores. Modificado de Sachar et al. (2016).

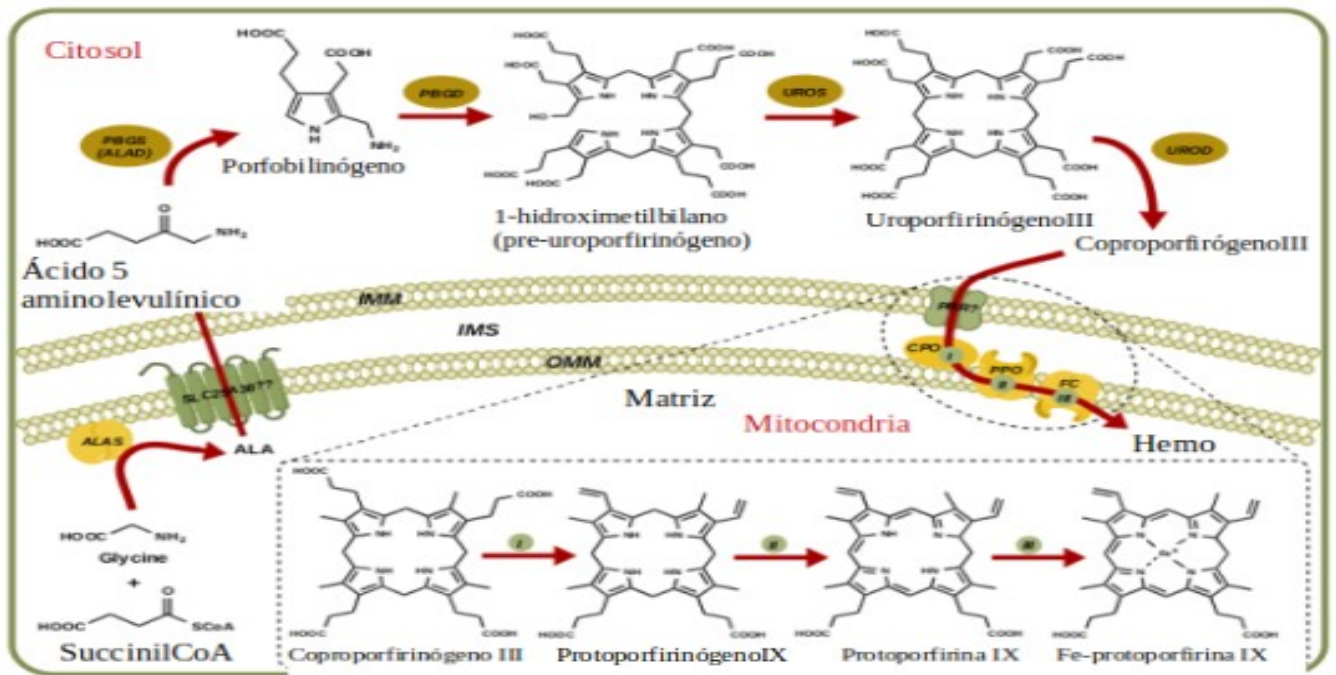


Figura 4. Ruta metabólica de la biosíntesis del grupo hemo. Modificado de Barupala et al. (2016).

Debe existir una regulación estrechamente controlada entre la biodisponibilidad y la concentración del hemo, donde el mismo endógenamente sintetizado o adquirido de forma exógena debe ser exportado y transportado por hemoproteínas localizadas virtualmente en los compartimentos subcelulares que abarcan retículo endoplasmático (RE), aparato de Golgi, mitocondria, citosol y peroxisomas. Luego que el hemo es sintetizado del lado de la matriz de la membrana mitocondrial interna debe ser transportado para: síntesis de citocromos c o al hemo tipo a necesarios para la respiración, su unión a proteínas de la matriz extramitocondrial e incluso fuera de la célula para unirse a proteínas. Es decir, que el grupo hemo puede inducir por sí mismo la transcripción y expresión de varias apo-hemoproteínas tales como hemoglobina, mioglobina y neuroglobina, además de los citocromos y otras proteínas que contienen hemo en su estructura. Esta es una estrategia evolutiva para prevenir la acumulación intracelular de hemo y así evitar su toxicidad (Chiabrando et al., 2014), (Donegan et al., 2019).

1.4.2. Regulación de la síntesis del grupo hemo

La síntesis del grupo hemo se encuentra controlada por acción de diversos mecanismos, siendo los más importantes: la regulación por enzimas que forman parte de la ruta sintética del grupo hemo (ALAS), los mecanismos reguladores mediados por receptores nucleares (RNs) y la acción reguladora de la enzima hemo oxigenasa 1 (HMOX1) responsable de la catálisis del grupo hemo.

ALAS es la primera enzima en la ruta sintética del grupo hemo la cual actúa como enzima limitante de la velocidad de su síntesis debido a que posee la mayor velocidad catalítica con un recambio muy acelerado, una vida media de tan solo 1 a 3 horas y es fácilmente inducida por los requerimientos del hemo en el organismo (Jaramillo-Calle, 2017). Esta enzima posee dos isoformas, las cuales están expresadas en diferentes células. La isoforma ALAS1 proviene de un gen constitutivo localizado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p21.1) y expresado en células hepáticas, así como también en todas las células no eritroides, mientras que el gen para la isoforma ALAS2 está localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xp11.21) y se expresa exclusivamente en células eritroides (Yasuda et al., 2019). Ambas isoformas comparten el 73% de sus aminoácidos, pero su mecanismo de regulación difiere, ya que ALAS1 está regulada negativamente por el grupo hemo, mientras que ALAS2 está regulada por la eritropoyetina (EPO) y esto es debido a que su expresión se produce durante la diferenciación de la línea eritroide y su actividad es Fe-dependiente.

En células no eritroides, ALAS1 aumenta su expresión al utilizar hemo para realizar la síntesis de hemoproteínas como CYPs principalmente para metabolizar hormonas y medicamentos llamados porfirinogénicos, disminuyendo el hemo libre, es decir, esta enzima regula directamente los niveles del grupo hemo a través de diversos mecanismos que abarcan: la regulación transcripcional vía de elementos sensibles al hemo HRE (del inglés *heme responsive*

element), la regulación postranscripcional con la desestabilización del ARNm de ALAS1 por el hemo, la modulación de la tasa de importación de la enzima precursora del citosol a la mitocondria a través de motivos reguladores del hemo (HMR), la inhibición directa de la enzima y la descomposición dependiente de hexámero homo-oligomérico (LONP1) (Manceau et al., 2017).

- El grupo hemo se une a la región río arriba del gen *ALAS1* e impide su transcripción. También desestabiliza al ARNm de *ALAS1* y promueve la degradación de la proteína madura *ALAS1* (Sachar et al., 2016).

ALAS1 posee motivos HRMs que incluyen motivos de residuos de cisteína y prolina (CP), en donde la unión del hemo a dos de estos HRMs (CP1 y CP2), localizados en la secuencia blanco mitocondrial de *ALAS* provoca la inhibición del transporte de la proteína precursora (pre-*ALAS*) del citosol a la mitocondria donde no cumpliría su maduración.

- Por último, se ha reportado un mecanismo del grupo hemo que utiliza proteasas dependientes de ATP, principalmente LONP1 y ClpXP que es un hetero-multímero de dos proteínas CLPX y CLPP que promueven la eliminación de la proteína madura *ALAS1* resultante de la acción del sistema proteolítico de la matriz mitocondrial (Kubota et al., 2016), (Peoc'h et al., 2019) (Figura 5).

En síntesis, la regulación de *ALAS1* por el grupo hemo se realiza mediante una retroalimentación negativa manteniendo los niveles adecuados de hemo intracelular en células no eritroides evitando los daños oxidativos perjudiciales que puede causar.

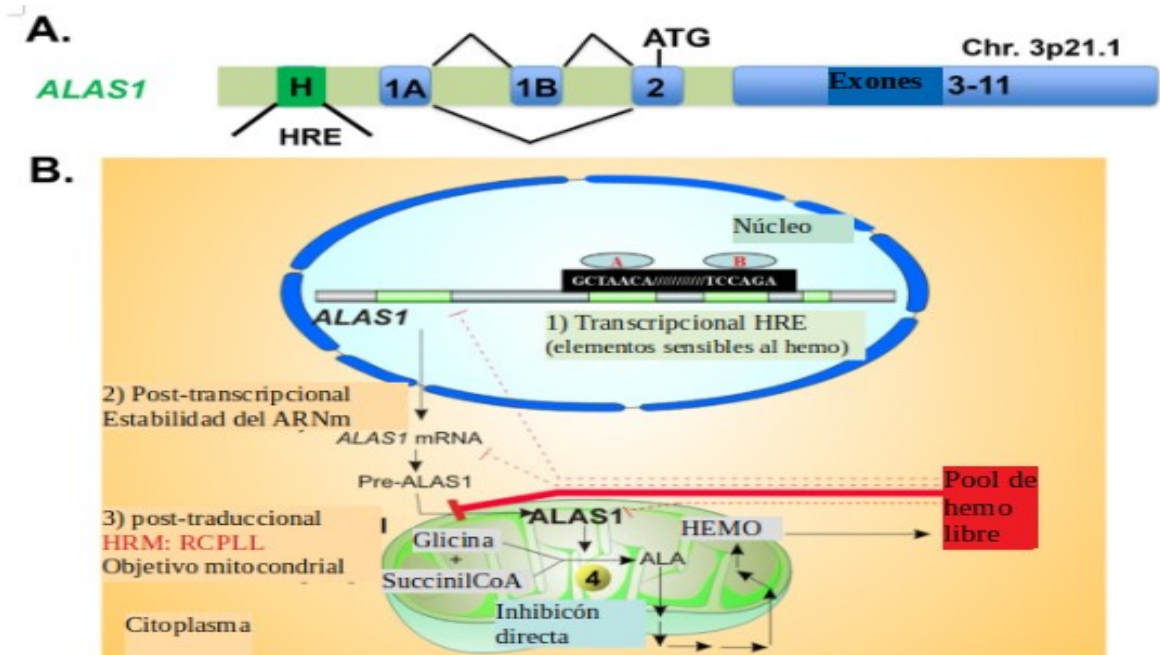


Figura 5. Mecanismo de regulación mediante *ALAS1*. Modificado de Peoc'h et al. (2019).

Existen otros mecanismos por los cuales *ALAS1* se encuentra regulada y es mediante factores de transcripción y coactivadores. El ayuno y la alimentación producen una estimulación e inhibición de *ALAS1* respectivamente, actuando así a través de la cantidad de glucosa en el organismo mediante las hormonas insulina y glucagón.

La expresión de *ALAS1* es inducida a través de la síntesis de glucagón que estimula a receptores por proliferadores peroxisomales gamma coactivador transcripcional 1 alfa ($PGC1\alpha$) en respuesta a bajos niveles de glucosa, mientras que es reprimida cuando los niveles de glucosa se normalizan a través de la respuesta por insulina. $PGC1\alpha$ se une a IRE, que son elementos sensibles a la insulina, y están unidos a la región promotora de *ALAS1*. $PGC1\alpha$ actúa como coactivador de RNs y factores de transcripción tales como factor regulador nuclear 1 (NFR-1) y FOXO1 (del inglés *forkhead box protein O1*) activando la proteína quinasa akt a nivel hepático y fosforilando FOXO provocando la separación del hemo sobre $PGC1\alpha$ y permitiendo así su exportación del núcleo al citosol e inhibiendo la acción transcripcional de $PGC1\alpha$ sobre *ALAS1* suprimiendo así su actividad enzimática. En caso contrario la estimulación del glucagón por la

hipoglucemia genera una sobreexpresión en los niveles de PGC1 α estimulando así la actividad enzimática de ALAS1.

También se ha visto que hemo y ALAS1 están bajo regulación de factores circadianos mediados en parte por PGC1 α y el receptor nuclear Rev-erb α haciendo que la expresión de ALAS1 sea modulada también por ritmos circadianos. A través de la unión de hemo con Rev-erb α se produce el reclutamiento del complejo correceptor NcoR/histonadesacetilasa3 (HDAC3) generando la supresión de la transcripción de PGC1 α . De esta manera se produce la regulación negativa de la homeostasis del hemo. Se han identificado también otros factores de transcripción que podrían regular la expresión de ALAS1 tales como CREB (del inglés *cAMP responsive element binding protein*), activador de proteína1 (AP1), y factor nuclear hepático-3 (HNF3).

La mayor parte del hemo sintetizado en el hígado funciona como cofactor de las enzimas del CYP, éstas se renuevan rápidamente y son importantes para el metabolismo de muchas sustancias químicas endógenas lipofílicas (ácidos biliares, hormonas tiroideas y esteroideas, esteroides, retinoides) y exógenas (principalmente fármacos).

Las hormonas sexuales poseen una acción inductora sobre ALAS1, la progesterona y estrógenos sufren el proceso de metabolismo a nivel hepático por los CYPs produciendo una estimulación en la producción de dichas proteínas por una demanda aumentada del hemo. Es por esto que se reportan más casos de Porfirias agudas en mujeres que en hombres y sobre todo mujeres en edad fértil (Jaramillo-Calle, 2017). La síntesis de CYPs que se necesitan para metabolizar fármacos requiere un mayor consumo de hemo y aumenta de forma secundaria la expresión de ALAS1, como así también en el caso de ciertos fármacos mediante RNs los cuales producen su acción uniéndose a zonas reguladoras del ADN tras ser activados por determinados ligandos como el receptor constitutivo de androstano (CAR) y el receptor de pregnano (PXR), que son reguladores de CYPs y ALAS1 aumentando la expresión de ALAS1 e incrementando la síntesis de hemo. Las dos regiones implicadas de ALAS1 inducibles por fármacos se denominan ADRES (Prakash et al., 2015). Dichos fármacos poseen el nombre de fármacos porfirinogénicos ya que poseen la capacidad de inducir una crisis de Porfiria.

También se evidencia la presencia del receptor nuclear farsenoide X (FXR) el cual se une a una región de respuesta altamente conservada del gen *ALAS1* y es inducido por ácidos biliares, manteniendo la función de homeostasis de ácidos biliares ya sea reprimiendo su síntesis *de novo* o estimulando la sobreexpresión de CYPs teniendo como consecuencia el aumento de su degradación.

Por último, cabe destacar la influencia del alcohol y el tabaquismo en la regulación de *ALAS1*. El consumo de alcohol produce agotamiento de depósitos del hemo libre para la producción de CYPs, induciendo a *ALAS1*, aumentando la absorción de ciertos medicamentos inductores de *ALAS1* (como fenobarbital), inhibiendo la metabolización de los mismos. Por esta razón, los pacientes alcohólicos tienen más riesgo a desencadenar ataques agudos. En el caso del tabaco, por estar compuesto de múltiples químicos que alteran el metabolismo de algunos esteroides sexuales por la vía ya mencionada, se induce la producción de los CYPs y, por lo tanto, inducen a *ALAS1* (Jaramillo-Calle, 2017), (Figura 6).

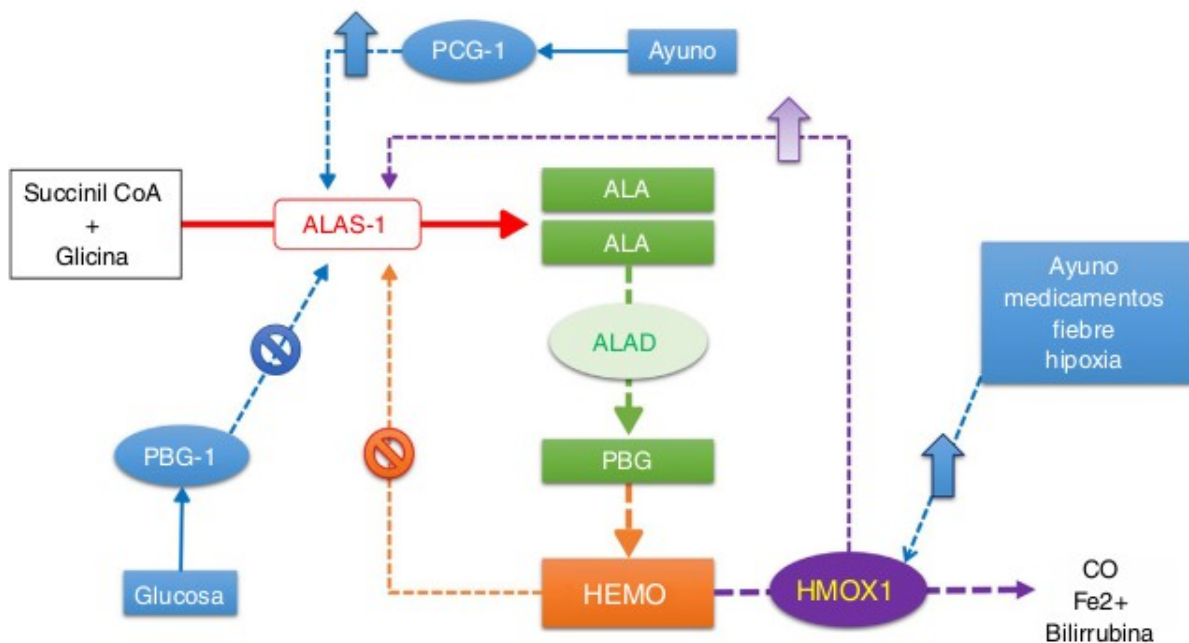


Figura 6. Regulación hepática del hemo a través de *ALAS1*. Jaramillo-Calle (2017)

En las células eritroides, la síntesis del grupo hemo depende exclusivamente de la actividad de la enzima ALAS2, la cual es insensible a drogas y tampoco existe una inhibición en su expresión relacionada con el hemo, como ocurre con ALAS1, ya que se necesitan altos niveles de hemo para la diferenciación de progenitores eritrocitarios, siendo esta diferenciación estimulada por la EPO, Fe y el receptor de transferrina, es decir que la expresión de ALAS2 está regulada en varios niveles: (Rossetti et al., 2016) (Figura 7)

- La EPO induce la diferenciación de las células madre hematopoyéticas hacia el linaje eritroide incrementando los niveles de ARNm de ALAS2 a través de la vía de señalización JAK/STAT.
- A nivel transcripcional está regulada por factores de transcripción específicos de la línea eritroide como GATA1, CCAC box y NF-E2, induciendo la acumulación del hemo durante la eritropoyesis e incluyendo también la regulación mediante la unión de hemo al represor transcripcional BATCH1 el cual impide la transcripción de genes de α y β globinas evitando la acumulación de cadenas globinas libres citotóxicas (Liao & Bresnick, 2022).
- A nivel postraduccional, el gen *ALAS2* posee en la región no codificante 5' de su ARNm elementos sensibles al Fe (IRE) los cuales interaccionan con proteínas de regulación del Fe (IRP 1 y 2). La actividad de unión de IRE con IRP está regulada por la concentración de Fe celular.
 - En casos de depleción de Fe celular se produce la unión de las IRPs a la región 5' de los IRE produciendo la inhibición de la traducción del ARNm de ALAS2.
 - En casos en que la célula se encuentre con Fe elevado se produce la degradación de los IRP estimulando así la traducción del ARNm de ALAS2, este mecanismo permite la coordinación de la síntesis del grupo acorde a los niveles de concentración de Fe mediante la formación de Fe-sulfuro (S) y evitando así la formación de precursores del grupo hemo potencialmente tóxicos cuando los niveles de Fe son limitantes.
 - La regulación de la actividad de unión de los IRE a los IRP por el Fe celular ocurre a través de diversos mecanismos:
 - La actividad de unión de los IRE a los IRP1 está regulada por el ensamble de grupos Fe-S.

- La regulación de la actividad de IRP2 está mediada por su oxidación, ubiquitinación y degradación por el proteosoma. Este último proceso es dependiente de la disponibilidad de Fe y de hemo. También se ha demostrado que IRP2 posee HRM, cuando el hemo se une a HRM media la oxidación de IRP2 que gatilla su ubiquitinación y su degradación.

Por lo tanto, durante la diferenciación de los progenitores eritroides, el aumento del nivel de Fe celular estimula la traducción del ARNm de ALAS2 al inducir la degradación de los IRP. La siguiente acumulación de hemo contribuye a la oxidación y degradación de IRP2, mejorando aún más la síntesis de hemo. Este mecanismo de retroalimentación positiva permite una producción sostenida de hemo para la síntesis de hemoglobina en la diferenciación de los progenitores eritroides (Peoc'h et al., 2019) (Figura 8).

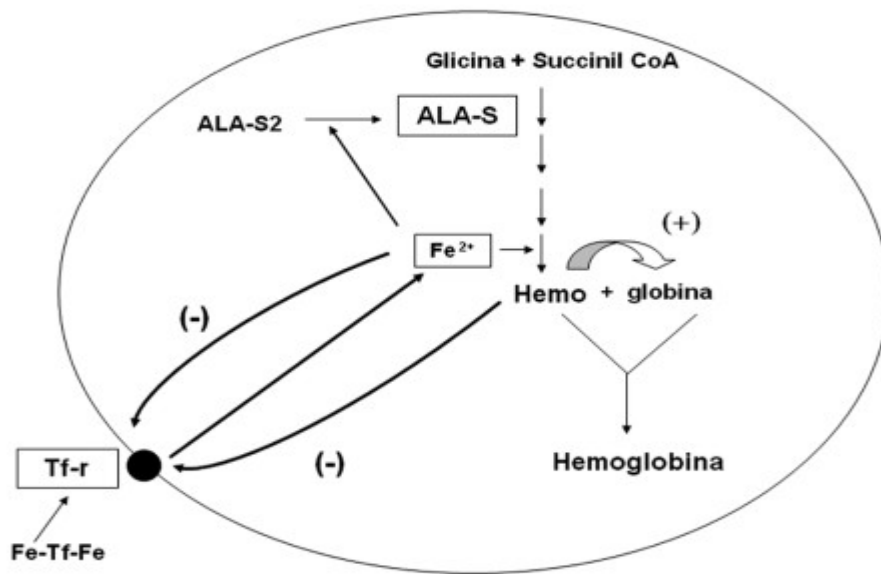


Figura 7. Esquemización de la regulación del hemo en células eritroides. Rossetti et al. (2016)

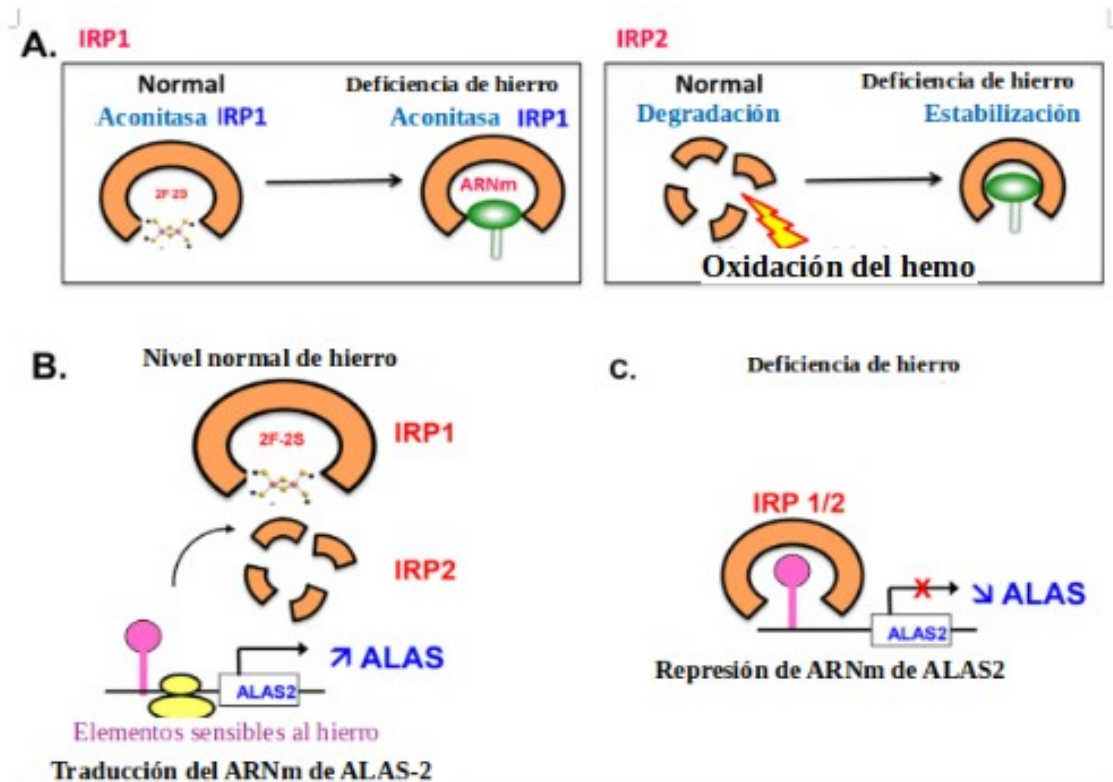


Figura 8. Regulación de la traducción de ALAS2 por el Fe libre mediante interacción IRE/IRP. Modificado de Peoc'h et al. (2019)

1.4.3 Catabolismo del grupo hemo

La degradación del grupo hemo ocurre mayormente en hígado y bazo. El paso inicial de la degradación comienza con la apertura de los anillos del grupo hemo a nivel de sus puentes α -meteno produciendo cantidades equimoleculares de biliverdina, Fe y CO. La biliverdina es convertida en bilirrubina por acción de las enzimas NADPH y biliverdina reductasa (BVR) y excretada del hígado (y una pequeña parte por los riñones) a los canalículos biliares, ya que la misma deja de ser hidrosoluble (biliverdina) y se convierte en liposoluble (bilirrubina), pudiendo evidenciarse clínicamente a través del cambio de color rojo del hemo al verde de la biliverdina y terminando con el amarillo de la bilirrubina (Ponka et al., 2017).

Es importante la acción antioxidante mediante este mecanismo de degradación ya que, una vez generado el CO, éste puede activar la guanilato ciclasa y la vía de señalización por akt,

produciendo acción vasodilatadora impidiendo la agregación plaquetaria como así también protegiendo de posibles cardiomiopatías e isquemia-reperusión hepática respectivamente. Además, la producción del ciclo rédox llevado a cabo en el proceso de transformación de biliverdina a bilirrubina genera una sinergia con el CO y potencia la acción antioxidante. El Fe liberado es almacenado en depósitos de ferritina para evitar las consecuencias tóxicas de su forma libre (Sawicki et al., 2015).

El catabolismo del hemo se encuentra bajo la regulación de la HMOX, la primera enzima de la ruta de degradación y la responsable de la velocidad de este mecanismo degradativo. HMOX posee 2 isoformas en mamíferos: HMOX1 y HMOX2. El gen *HMOX1* se expresa a niveles bajos normalmente en células tales como macrófagos del sistema retículo endotelial, pero es altamente inducible por estrés químico y físico (EROs, arsénico, metales de transición), por su sustrato fisiológico, hemo y otras metaloporfirinas, por fiebre, isquemia-reperusión, lipopolisacáridos (Jaramillo-Calle, 2017). El gen de HMOX2 no es inducible, es constitutivo y altamente expresado en cerebro y testículos, siendo su función principal la formación de CO como vasodilatador (Figura 9).

1.4.3.1 Regulación transcripcional

La regulación del gen *HMOX1* se encuentra bajo la acción de varios componentes como factores de transcripción Bach1, factores nucleares NFE2L2 o Nrf2, proteína activadora1 AP-1 y otros. El mecanismo de acción de estos factores se lleva a cabo a través de la interacción de los mismos con una serie de elementos ubicados en la región 5' río arriba de la región promotora del gen *HMOX1*, tales como elementos sensibles a antioxidantes AREs (del inglés *antioxidant responsive elements*), elementos sensibles a la proteína Maf (MAREs) (del inglés *Maf protein responsive elements*) y elementos sensibles a las metaloporfirinas (MPREs) (del inglés *metalloporphyrin responsive elements*) regulando así la expresión de HMOX1. Bach1 (homólogo entre Btb y Cnc 1) es un represor transcripcional que regula negativamente la expresión de *HMOX1* dependiendo de las cantidades de hemo. En condiciones normales Bach1 forma un heterodímero antagonista junto con Maf el cual se une a través del reconocimiento de elementos MAREs a la región promotora de HMOX1 suprimiendo su expresión. En condiciones de exceso

de hemo intracelular, el hemo se une a través de motivos CP a Bach1 produciendo la disociación del heterodímero finalizando la inhibición de la expresión de HMOX1 y por consiguiente su estimulación (Liao & Bresnick, 2022). Es decir, tras la inducción de HMOX1 se produce el catabolismo de hemo libre hepático disminuyendo su concentración y aumentando consecuentemente la actividad de ALAS1 (Jaramillo-Calle, 2017).

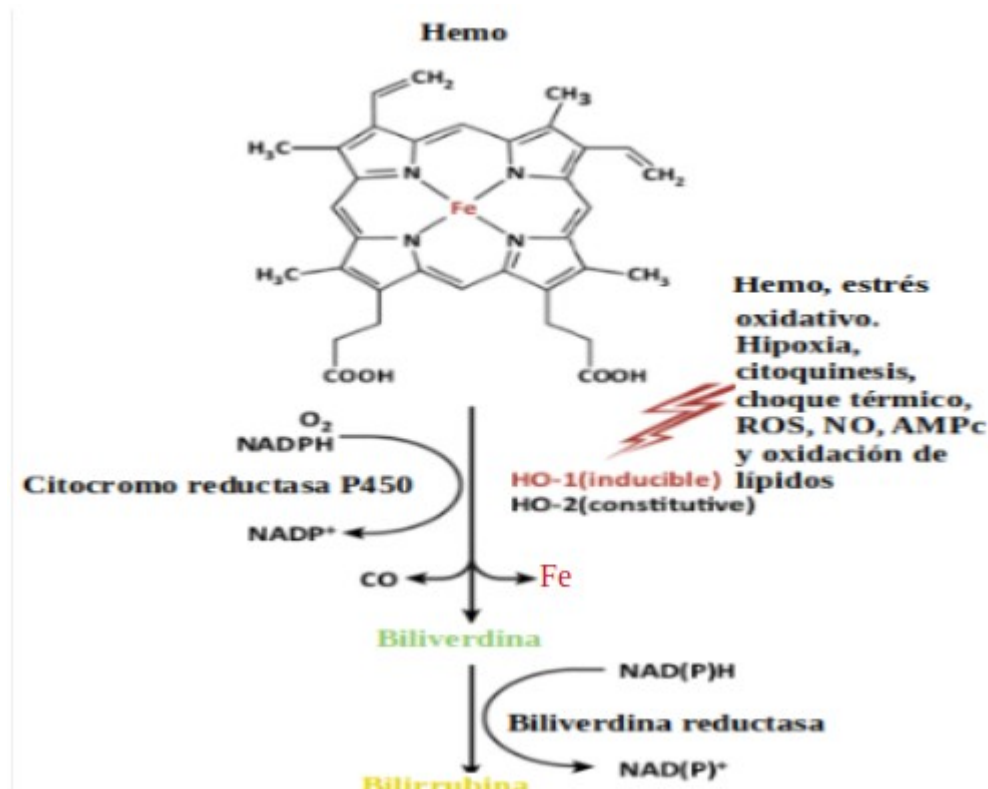


Figura 9. Catabolismo del hemo. El clivaje de HMOX es oxígeno dependiente y se provee de siete electrones por NADPH/NADH citocromo reductasa P450. La biliverdina es metabolizada a bilirrubina por la enzima biliverdina reductasa usando los cofactores NAD(P)H y NADH, mientras que el Fe es reciclado. Modificado de Ponka et al. (2017).

La regulación del hemo se realiza a través de ALAS1 a nivel hepático. Se han observado tres blancos principales que median la concentración de hemo intracelularmente: la depresión de ALAS1 por HMOX con la consecuente degradación o catabolismo del hemo, la inducción de ALAS1 por fármacos porfirinogénicos que conllevan a estimular los CYPs y otras hemoproteínas, o en algunos casos la inducción directa de ALAS1 por fármacos y la regulación positiva de ALAS1 por ayuno a través de la activación de PCG1 α (Figura 10) (Peoc'h et al., 2019).

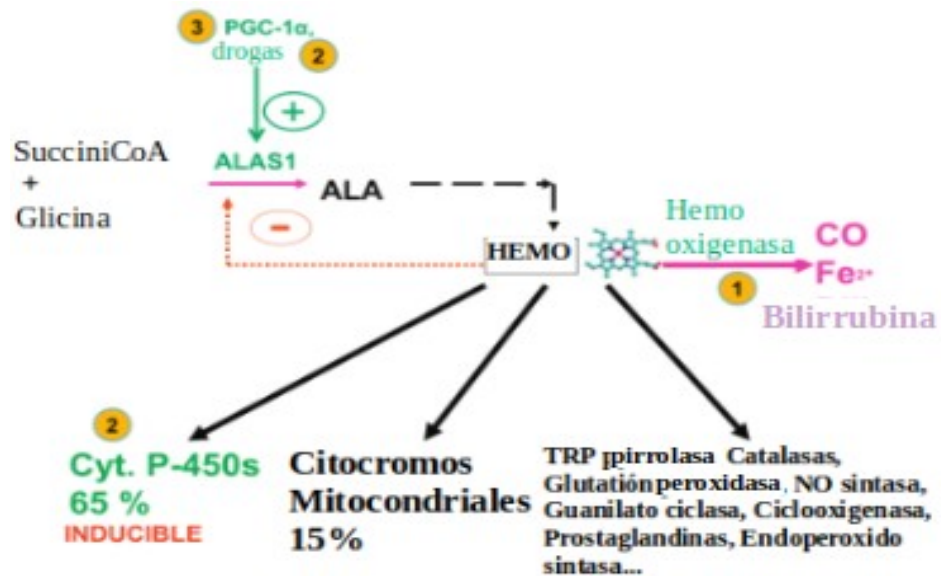


Figura 10. Regulación del hemo en el hígado. Modificado de Peoc'h et al. (2019)

2. Porfirias. Generalidades y Clasificación

2.1 Reseña histórica

En la década de 1870, Schultz publicó el primer reporte acerca de Porfirias donde se describían pacientes que excretaban sustancias químicas similares a porfirinas y que padecían síntomas desde dolor abdominal hasta fotosensibilidad. En 1930, el alemán Hans Fischer estableció la estructura del hemo y bilirrubina ganando el premio Nobel en química por sus estudios. En 1940, se estudió la síntesis del hemo en organismos vivientes a través de técnicas con isótopos. En 1960, se conoció fehacientemente la ruta biosintética del hemo permitiendo conocer la deficiencia enzimática de cada tipo de Porfiria. A partir de ese año se descubrió la producción hepática del hemo y su mecanismo a través de la familia de hemoproteínas CYPs que median la inactivación y eliminación de muchos fármacos. En 1971 se estableció la infusión de hemina para el tratamiento de Porfiria aguda. A finales de 1980 se desarrolló la fórmula comercial “panhematin1” siendo el primer fármaco aprobado por “The U.S. Orphan Drug” en 1983 (Montgomery Bissell & Wang, 2015).

2.2 Definición y clasificación de Porfirias

El término Porfiria y porfirina derivan del griego porphyryus que significa *purple* o púrpura rojizo (Ramanujam & Anderson, 2015).

Las Porfirias se encuentran dentro del grupo de enfermedades congénitas metabólicas raras que resultan de una deficiencia en la actividad de una enzima específica de la ruta

biosintética del hemo. Se conocen ocho tipos de Porfiria que se heredan de manera autosómica dominante o recesiva debido a la pérdida de función (LOF) causada por mutaciones que conducen a la deficiencia enzimática. Existe además una Protoporfiria ligada al cromosoma X (PPLX) causada por mutaciones de ganancia de función (GOF) en el gen que codifica la enzima ALAS2 (Pathogenesis & Therapies, 2020).

A nivel fenotípico, cada tipo de Porfiria conduce a síntomas neurológicos y/o foto-cutáneos debidos a los metabolitos intermediarios acumulados: ALA, PBG y/o porfirinas. En cada Porfiria se deben analizar los distintos patrones de estos intermediarios tanto en plasma como en eritrocitos, orina y materia fecal para el diagnóstico diferencial teniendo en cuenta también las manifestaciones clínicas (Phillips, 2019).

Un tipo de clasificación se basa de acuerdo con el órgano donde principalmente se manifiesta la falla: Porfirias eritropoyéticas y hepáticas. Dentro de las eritropoyéticas encontramos la Porfiria Congénita Eritropoyética (PCE), la Protoporfiria Eritropoyética (PPE), mientras que las porfirias hepáticas se dividen en agudas y crónicas. En las agudas encontramos a la Porfiria por deficiencia de ALA dehidrasa (ALADP) o Nueva Porfiria Aguda, la Porfiria Aguda Intermitente (PAI), la Coproporfiria Hereditaria (CPH) y la Porfiria Variegata (PV) (De Souza et al., 2021).

Por otro lado, podemos agruparlas de acuerdo con las manifestaciones clínicas: cutáneas (no agudas) y agudas (Woolf et al., 2017) (Figura 11).

Las Porfirias agudas presentan ataques agudos con manifestaciones neurovisceralas afectando el SNC, periférico y autonómico, con síntomas como dolor abdominal, debilidad muscular, náuseas, vómitos, constipación, diarrea, hipertensión, taquicardia, dolor de cabeza, de cuello, de pecho y de extremidades, síntomas mentales como delirios, convulsiones y fiebre. PV y CPH también pueden presentar síntomas cutáneos (Szlendak et al., 2016).

Las Porfirias cutáneas, Porfiria Cutánea Tardía (PCT), PPE y PCE presentan manifestaciones clínicas dermatológicas como fotodermatitis erosiva y/o fotosensibilidad aguda

y dolorosa con formación de ampollas tras exposición solar causada por la acumulación de intermediarios del hemo en la dermis superior (Maitra, et al., 2019).

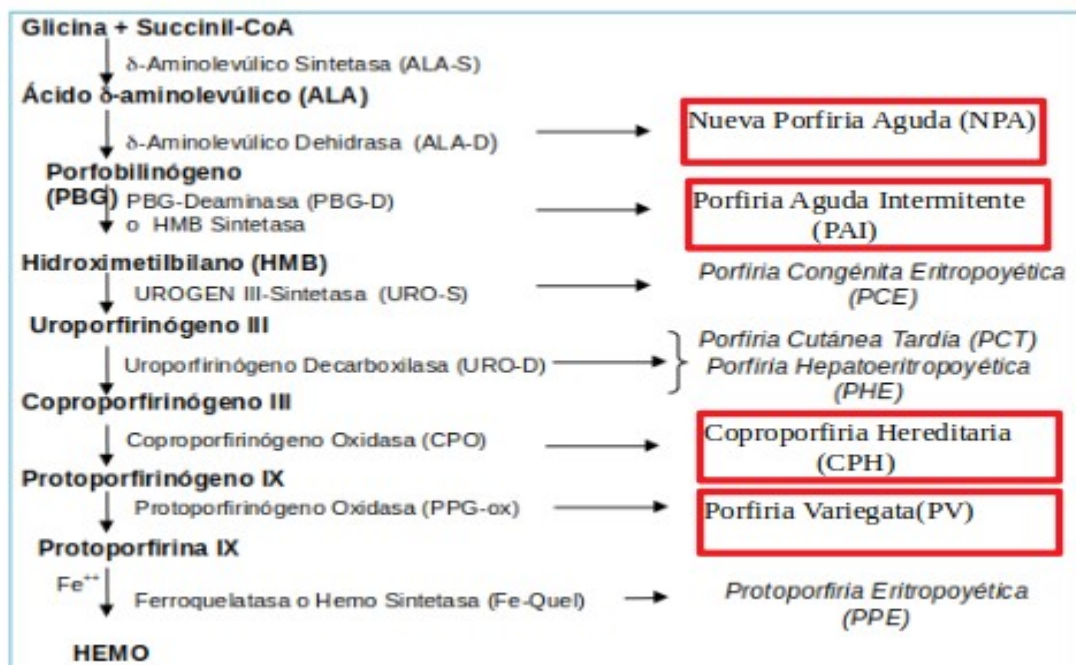


Figura 11. Biosíntesis del hemo con sus enzimas y los distintos tipos de Porfiria. Las Porfirias hepáticas se encuentran con recuadro de color rojo, las Porfirias sin recuadro son las cutáneas (GORDILLO, 2019).

A continuación, se presentan las Tablas 1 y 2 las cuales muestran características clínicas, epidemiológicas y genéticas actuales.

Tabla 1. Características clínicas, epidemiológicas y genéticas de Porfirias

Porfiria	Incidencia	Edad de manifestación	Proteína	Gen/locus
Porfiria Cutánea Tardía	La más frecuentes a nivel mundial 1 cada 10000	Cuarta o quinta década de vida, usualmente no antes de la	Uroporfirinógeno decarboxilasa	<i>UROD</i> ; 1p34

		pubertad		
Porfiria Hepatoeritropoyética	Extremadamente rara	Niñez temprana	Uroporfirinógeno decarboxilasa	<i>UROD</i> ; 1p34
Porfiria Variegata	Rara, 3 cada 1000 en Sudáfrica	Tercera o cuarta década de vida	Protoporfirinógeno oxidasa	<i>PPOX</i> ; 1q22-23
Coproporfiria Hereditaria	Muy rara	Usualmente no antes de la pubertad	Coproporfirinógeno oxidasa	<i>CPOX</i> ; 3q12
Porfiria Congénita Eritropoyética	Muy rara	Nacimiento. Niñez temprana/infancia.	Uroporfirinógeno sintetasa III	<i>UROSIII</i>
Protoporfiria Eritropoyética	Segunda más frecuente de Porfirias cutáneas. 1 cada 130000	Niñez temprana, manifestaciones tardías son raras	Ferroquelatasa	<i>FECH</i> ; 18q21.3
Protoporfiria dominante ligada al cromosoma X	Muy rara	Niñez temprana	Ácido δ -aminolevulínico sintetasa 2	<i>ALAS2</i> ; Xp11.21
Porfiria Aguda Intermitente	Más frecuente de las Porfirias agudas. 1 cada 100000	Tercera o cuarta década de vida	Porfobilinógeno deaminasa	<i>PBGD</i> ; 11q23.3
Porfiria por Deficiencia de ALA Dehidrasa	Extremadamente rara	Variable, manifestaciones reportadas en niños y adultos	Ácido δ -aminolevulínico dehidrasa	<i>ALAD</i> ; 9q34

Modificado de Muschalek et al. (2022).

Tabla 2. Continuación: Características clínicas, epidemiológicas y genéticas de Porfirias

Porfiria	Aspecto clínico	Herencia
Porfiria Cutánea Tardía	Media a moderada fotosensibilidad, aumento de fragilidad capilar, cambios en la zona de piel expuesta a luz: vesículas/ampollas, erosiones, costras, cicatrices, hiperpigmentación, pápulas dermatiformes y placas, hipertrichosis. Complicación posible: cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.	Tipo I: Adquirida Tipo II: Hereditaria Autosómica Dominante Tipo III: Más de un familiar. No hereditaria
Porfiria Hepatoeritropoyética	Moderada a severa fotosensibilidad, aumento de fragilidad capilar, cambios en la zona de piel expuesta a luz: vesículas/ampollas, erosiones, costras, cicatrices, hiperpigmentación, hipertrichosis, mutilaciones	Variante homocigota de Porfiria Cutánea Tardía Tipo II
Porfiria Variegata	Puede presentar manifestaciones agudas, cutáneas o ambas. Media a moderada fotosensibilidad, aumento de fragilidad capilar, cambios en la zona de piel expuesta a luz: vesículas/ampollas, erosiones, costras, cicatrices, hiperpigmentación, hipertrichosis. Ataques agudos neurológicos. Complicación posible: carcinoma hepatocelular.	Autosómica Dominante
Coproporfiria Hereditaria	Puede presentar manifestaciones agudas, cutáneas o ambas. Cambios en la piel son más raros que en PV. Media a moderada fotosensibilidad, aumento de fragilidad capilar, cambios en la zona de piel expuesta a luz: vesículas/ampollas, erosiones, costras, cicatrices, hiperpigmentación, hipertrichosis. Ataques agudos neurológicos. Complicación posible: carcinoma hepatocelular.	Autosómica Dominante

Porfiria Congénita Eritropoyética	Moderada a severa fotosensibilidad, aumento de fragilidad capilar, cambios en la zona de piel expuesta a luz: vesículas/ampollas, erosiones, costras, cicatrices, hiperpigmentación, hipertrichosis. mutilaciones	Autosómica Recesiva
Protoporfiria Eritropoyética	Moderada a severa fotosensibilidad. Prurito, quemadura, picazón y dolor en la zona de piel expuesta a luz. Otros síntomas: edema y eritema difuso. Raro: aparición de petequias y púrpura. Muy raro: aparición de ampollas/vesículas. Licuación, hiperpigmentación post inflamatoria, cicatrización tipo hialinosa. Complicaciones: colelitiasis, falla hepática	Autosómica Dominante
Protoporfiria ligada al cromosoma X	Moderada a severa fotosensibilidad. Prurito, quemadura, picazón y dolor en la zona de piel expuesta a luz. Otros síntomas: edema y eritema difuso. Raro: aparición de petequias y púrpura. muy rara aparición de ampollas/vesículas. Licuación, hiperpigmentación post inflamatoria, cicatrización tipo hialinosa. Complicaciones: colelitiasis, falla hepática	Autosómica Dominante ligada al cromosoma X

Modificado de Muschalek et al. (2022).

Se presenta a continuación un algoritmo diagnóstico ante sospecha clínica de Porfiria (Figura 12).

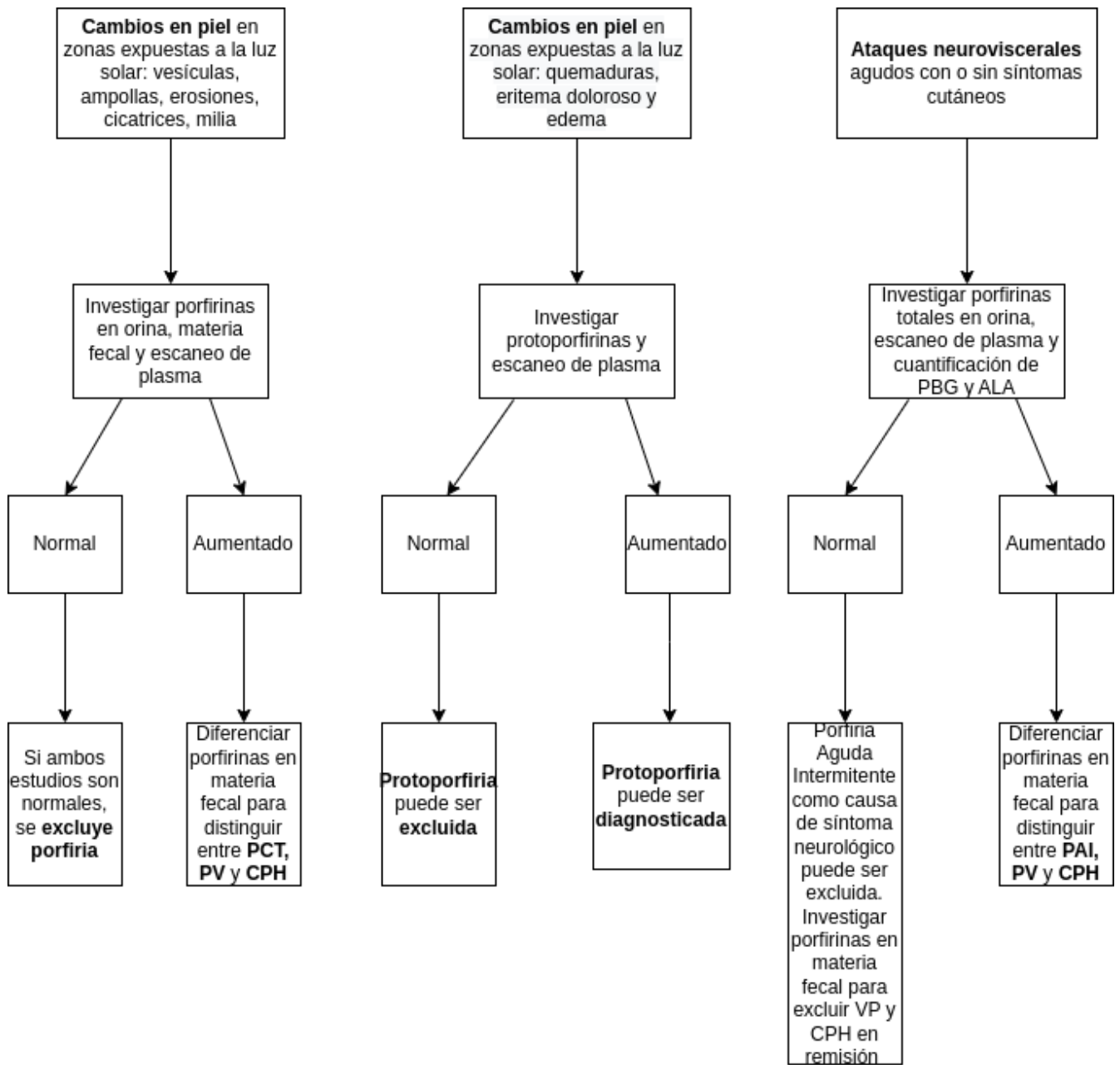


Figura 12. Algoritmo presuntivo para diagnóstico de Porfirias. Modificado de Muschalek et al. (2022).

3. Porfiria Aguda Intermitente

La PAI, objetivo principal de esta revisión, conocida antiguamente como pirroloporfiria o Porfiria sueca (Ramanujam & Anderson, 2015) está ubicada dentro de las enfermedades metabólicas raras, cuya herencia es autosómica dominante y de baja penetrancia. Es causada por la deficiencia de la tercera enzima de la ruta biosintética del hemo, la PBGD y está clasificada dentro de las Porfirias hepáticas agudas por presentar ataques o crisis agudas intermitentes con manifestaciones clínicas neuroviscerales, siendo la más frecuente de las agudas a nivel global (Spiritos et al., 2019).

3.1. Porfobilinogéno deaminasa

El gen que codifica la enzima PBGD también conocida como HMBS, está ubicado en la región cromosómica 11q24.1–24.2. En sangre periférica se presenta en dos formas, ubica y eritroide. Esta enzima es la encargada de llevar a cabo el proceso de catálisis del ensamble de cuatro moléculas de PBG para formar el HMB que es un tetrapirrol lineal precursor de uroporfirinógenoIII. La elongación de HMB por condensación en cuatro etapas se inicia con un cofactor llamado dipirrometano (DPM) en la holoenzima E y la consecuente creación de complejos intermediarios los cuales pueden estar unidos a una, dos o tres moléculas de PBG, denominadas ES1, ES2 y ES3. En el proceso final se genera el complejo enzima-intermediario unido a cuatro moléculas de PBG (ES4) que es liberado rápidamente del cofactor por hidrólisis dando como resultado el HMB lineal (Bustad et al., 2021) (Figura 13).

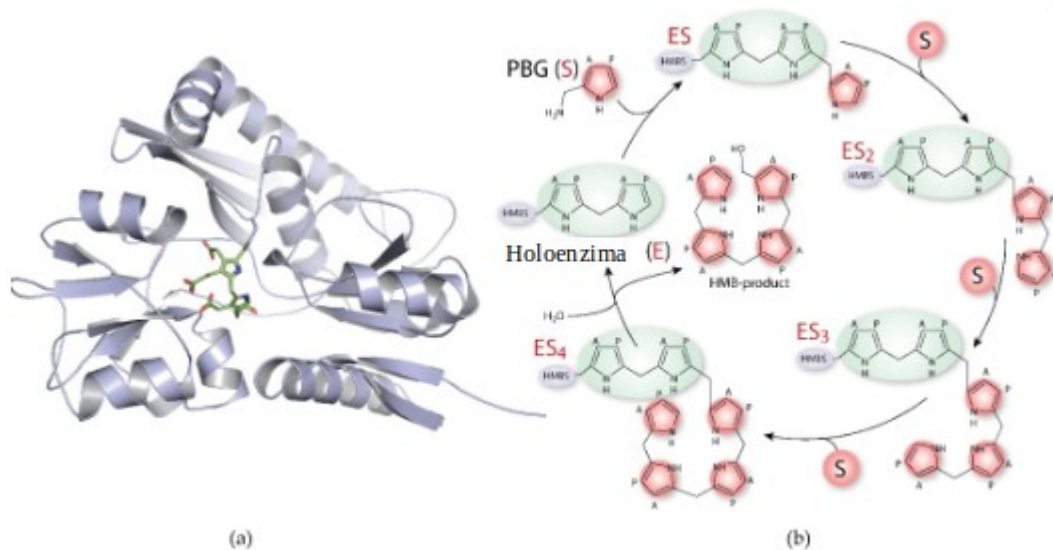


Figura 13. HMBS y su catálisis en la elongación de la cadena pirrólica.

(a) Estructura cristalina de HMBS con su cofactor DPM verde en el centro.

(b) Esquema de catálisis de HMBS. Modificado de Bustad, et al. (2021).

Al igual que en todas las Porfirias autosómicas dominantes, en la PAI, la reducción al 50% de la actividad de la enzima afectada no es suficiente para que se manifieste o desencadene la enfermedad. Es necesaria la presencia de factores desencadenantes como ciertas drogas, hormonas o cambios en la dieta, entre otros, que actúan a través de la estimulación de ALAS1 generando la acumulación de los intermediarios ALA y PBG los cuales son responsables de las manifestaciones clínicas. También es posible que las altas concentraciones de PBG durante crisis o ataques agudos inhiban la formación de la holoenzima y reduzcan aún más la actividad de esta enzima hepática (Ramanujam & Anderson, 2015).

3.2 Fisiopatología de la PAI

Como se comentó anteriormente no se ha descrito una relación entre las mutaciones del gen *HMBS*, las manifestaciones clínicas y la severidad de la PAI. Existe la hipótesis de que al defecto genético primario se suman mutaciones en genes que codifican proteínas involucradas en la metabolización y transporte de drogas y también, factores ambientales (Spiritos et al., 2019).

La patogénesis de los ataques agudos en PAI es debida al aumento del metabolito hepático neurotóxico, ALA. Se evidenció que pacientes con trasplante hepático que manifestaban PAI grave tuvieron una corrección de la enfermedad (Schmitt et al., 2018).

Como se describió anteriormente el principal mecanismo fisiopatológico de las manifestaciones clínicas o ataques agudos está relacionado con factores precipitantes: ayuno con bajos niveles de glucosa y estimulación de glucagón, fluctuaciones hormonales del ciclo menstrual o embarazo, drogas o medicamentos inductores de los CYPs, tabaquismo, alcohol, infección, hipertermia e inflamación (Stein et al., 2017).

Cabe aclarar la gran importancia de conocer fehacientemente las drogas no porfirinogénicas o seguras para la administración en pacientes según se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Fármacos seguros y opciones terapéuticas para tratamiento de pacientes con Porfiria hepática aguda

Tratamiento hematológico	Anticoagulantes (Heparina no fraccionada, Abciximab, Dabigatran, Deltaparina, Dipyridamol, Enoxaparina, Eptifibatida, Lepirudina, Protamina, Warfarina), Agentes hemostáticos (Ácido aminocaproico, Aprotinina), Enzimas trombolíticas (Alteplasa, Estreptoquinasa, Tenecteplasa); Ácido tranexámico, Clopidogrel, Hidroxietil, Almidón para fármaco de reemplazo de plasma, Filgastrin, Epoetina alfa, Cianocobalamina
Terapia hormonal	Corticosteroides (Betametasona, Cortisona, Flucocortisona, Hidrocortisona, Prednisona, Triamcinolona), Estrógenos conjugados, Agonistas de LHRH/GnRH (Goserelina, Nafarelina), Estimulantes de ovulación (Clomid), Hormona pituitaria (Vasopresina/Desmopresina, Ergonovina, Menotropina, Metilergonovina, Oxitocina, Urofolitropina), Gonadotrofina coriónica, Terapia de tiroides (Levotiroxina, Liotironina, Propiltiouracilo), Octreotide, Calcitonina.
Vacunas e inmunoterapia	Abatacep, Adalimumab, Alemtuzumab, Anakinra, Belimumab,

	Certolizumab, Denosumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Natlizumab, Rituximab, Interferón alfa 2A o 2B, Interferón gamma 1B, Vacunas antimicrobianas: Influenza, Hepatitis A y B, Sarampión, Paperas y Rubeola, Neumocócica, Polio, Varicela, Toxoides (Difteria, Tétanos, Pertusi acelular).
Drogas gastrointestinales	Antagonistas H ₂ (Cimetidina, Ranitidina), Antieméticos (Meclizina, Ondansetron), Bisacodilo, Esomeprazol, Omeprazol, Pantoprazol, Hiosciamina, Escopolamina, Atropina, Loperamida.
Drogas neuropsiquiátricas	Antidepresivos (Amitriptilina, Citalopram, Fluoxetina, Mirtazapina), Drogas antiepilépticas (Gabapentina, Levetiracetam, Pregabalina, Vigabatrina, Zonisamida), Agentes antimasténicos (Ambenonio, Edrofonio, Neostigmina, Piridostigmina), Drogas antiparkinsonianas (Amantadina, Entacapone, Levodopa, Levodopa/carbidopa, Pramipexol), Benzodiacepinas (Clobazam, Lorazepam, Oxazepam, Temazepam, Triazolam), Hipnóticos (Hidrato de cloral, Zolpidem). Neurolépticos y otros (Clorpromazina, Clozapina, Flufenazina, Haloperidol, Litio, Perfenazina, Proclorperazina, Tioridazina, Trospio, Baclofeno
Terapias del dolor	Drogas antiinflamatorias no esteroideas (Acetaminofeno, Aspirina, Ibuprofeno, Indometacina, Ketoprofeno, Naproxeno, Sulindaco), Narcóticos (Alfentanilo, Buprenorfina, Butorfanol, Codeína, Hidrocodona, Hidromorfona, Meperidina, Metadona, Morfina, Nalbufina, Oxiconona), Drogas antiepilépticas
Agentes respiratorios	Acetilcisteína, Albuterol, Beclometasona, Budesodina, Cetirizina, Clorfeniramina, Ciproheptadina, Dextrometorfano, Difenhidramina, Fexofenadina, Fluticasona, Guaifenesina, Hidrocodona, Ipratopio, Levocertracina, Loratadina, Prometazina, Montelukast, Fenilefrina, Pseudoefedrina, Terbutalina.
Misceláneos	Drogas antidiabéticas (Metformina, Insulina), Antídotos (Deferoxamina, Dimercaprol, Edetato), Alopurinol,

	Aurotioglucosa, Colchicina, Penicilamina, Pegloticasa, Alendronato, Ácido zoledrónico. Agentes de contraste (Diatrazoato, Etiodizado, Ferumoxidas, Gadopentetato, Lodipamida, Iodixanol, Iohexol, Ácido iopanóico, Iopromida), Gadobutrol, Metacolina, Doxazosina, Prazosina.
--	---

Modificado de Bustad et al. (2021).

Es importante destacar que los anticonvulsivantes deben evitarse en pacientes con Porfiria aguda ya que exacerban ataques agudos y pueden desarrollar debilidad profunda y compromiso respiratorio agudo necesitando ventilación mecánica. También hay que evitar el uso de estrógenos, progesterona, sulfonamidas y cualquier otro medicamento inductor de CYPs y ALAS1 (Wang et al., 2019). Todo tipo de drogas ilícitas de abuso y adicción se consideran inseguras y de alto riesgo de descompensación en pacientes con Porfiria aguda (Bustad et al., 2021).

Se adjunta tabla de drogas de uso práctico que deben evitarse porque producen disminución de depósitos de hemo aumentando los niveles de ALA y PBG, exacerbando la aparición de ataques agudos, (Tabla 4) (Spiritos et al., 2019).

Tabla 4. Drogas comunes en el uso práctico pero que no son seguras en pacientes con PAI

Antimicrobiano	Endócrino	Cardiovascular	Antiepilépticos	Anestésicos	Oncológicos	Dolor	Misceláneos
Trimetoprima sulfametoxazol	Progesterona	Nifedipina	Fenitoína Fosfenitoína	Etosiamida	Doxorubicina	Ketoro lac	Metoclopramida
Sulfasalzina	Testosterona	Nicardipina	Carbamacepina	Etomidato	Ciclofosfamida		Modafinil
Nitrofurantoína	Megestrol	Clonidina	Oxacarbamace pina	Ketamina	Fosfamida		Bosentan
Nafollin	Danazol	Metildopa	Fenobarbital	Barbitúricos	Vemurafenib		Primidona
Eritromicina		Nimodipina	Topiromato	Benzodiace pinas	Enzalutamida		Hidroxizina
Dapsona		Hidralacina			Flutamida		Oxibutinina
Rifampicina					Busulfan		
Isoniazida					Procarbacin		

Pirazinamida					Lumostina		
Efavirenz							
Etravirina							
Nevirapina							
Ritonavir							
Atazanavir							
Delavirdina							
Indinavir							
Ritonavir							
Fluconazol							
Nelfinavir							

Modificado de Spiritos et al. (2019)

Una de las hipótesis sobre la patogénesis en las crisis agudas se explica por la capacidad que tienen los factores precipitantes de inducir directa o indirectamente a ALAS1 a nivel hepático, por aumentar la demanda de hemo o por aumento de la actividad catalítica de HMOX sobre hemo. En cuanto a la segunda hipótesis se cree que la depleción de hemo no sólo tiene como consecuencia la supresión de la retroalimentación negativa de hemo sobre ALAS1, sino que también produce una disminución en la formación de hemoproteínas neuronales causando los síntomas neurovisceral agudos (Yasuda et al., 2015), (Schmitt et al., 2018). Esto trae como resultado la acumulación de precursores porfirínicos como ALA y PBG en tejidos y circulación, hecho que conduce a:

- Disfunción de los receptores del ácido gamma aminobutírico (GABA) debido a la gran similitud estructural de ALA con el sistema GABA/glutamato, como así también de las benzodiazepinas mediadas por ALA.
- Metabolismo anormal de neurotransmisores y aminoácidos por acumulación de ALA y PBG como: triptofano, glicina, adrenalina y noradrenalina.
- Disfunción de complejos de la cadena respiratoria por un bajo grado de capacidad oxidativa mitocondrial a nivel sistémico y neuronal.

- Estrés oxidativo debido al aumento de EROS y aumento de oxidación lipídica en la membrana mitocondrial generando daño y aumento de su permeabilidad con manifestaciones neurovisceralas por niveles persistentes de ALA.
- Depleción secundaria de piridoxal fosfato por aumento en la actividad oxidativa de ALAS1 con la consiguiente neuropatía axonal secundaria.
- Efectos neurotóxicos en la membrana axonal debido a defectos funcionales de la bomba Na-K ATPasa.
- Oxidación y agregación anormal de proteínas inducidas por porfirinas.
- Efectos secundarios del desequilibrio hormonal suprarrenal.
- Disminución funcional de NOS provocando vasoespasmo cerebral, intestinal y dolor abdominal (De Souza et al., 2021).

En conclusión, la participación de factores desencadenantes posee un rol clave en la conversión de pacientes con Porfiria aguda latente, ya sea con condición oligosintomática o asintomática, a una enfermedad sintomática manifiesta con expresión clínica variable y la potencialidad de generar compromiso neuromuscular irreversible.

Además de las Porfirias hepáticas agudas, existen otros desórdenes asociados a la acumulación excesiva de ALA: la Tirosinemia hereditaria en la cual hay un aumento de succinilacetona estructuralmente semejante al ALA y la Intoxicación por Pb en la cual el Zn del sitio de unión del metal en el ALAD es desplazado por el Pb inhibiendo la actividad catalítica de la enzima modificando su estructura y produciendo un aumento de ALA. Dichos desórdenes presentan clínica similar a la de la PAI con aumento de ALA plasmático y urinario, pero con un ligero aumento o incluso un valor normal de PBG reforzando así la idea del papel clave de ALA en las crisis agudas (Stein et al., 2017), (Bustad et al., 2021).

A continuación, se adjunta esquema de la patogénesis (Figura 14)

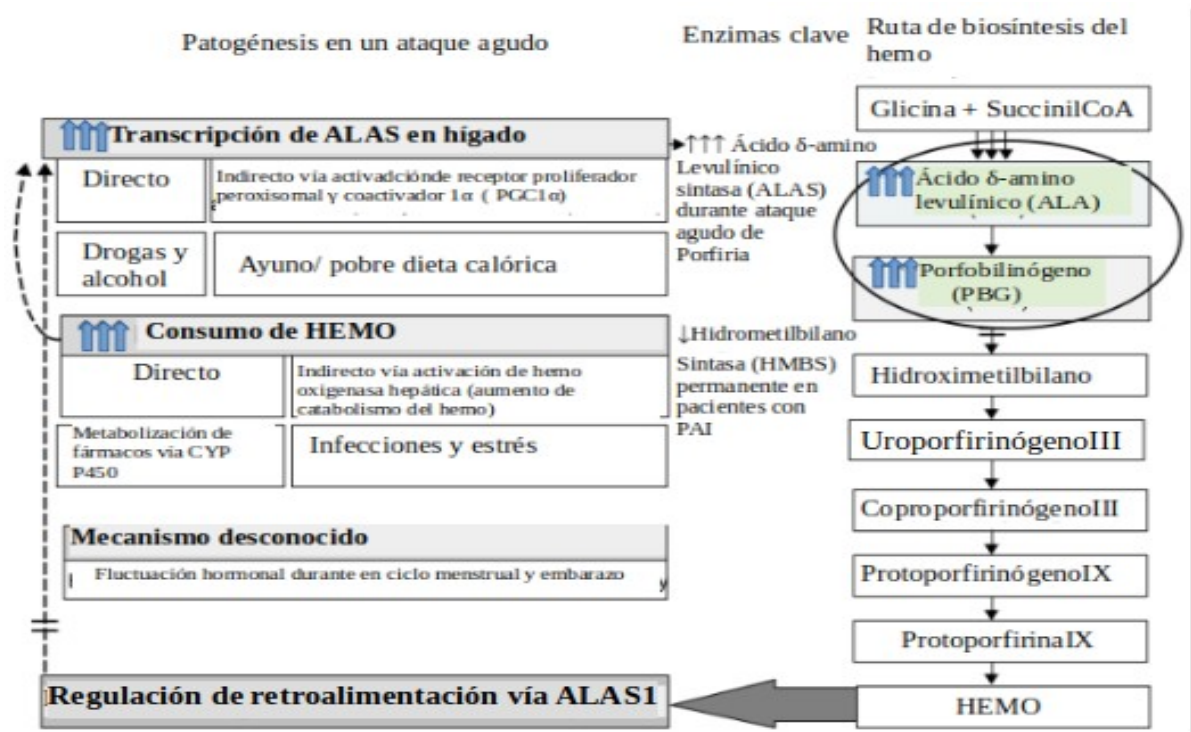


Figura 14. Factores precipitantes y patogenicidad de los ataques agudos en PAI. Modificado de Pischik & Kauppinen (2015)

3.3 Manifestaciones clínicas

Como se ha descrito anteriormente, la acumulación de los precursores tóxicos ALA y PBG conducen a cambios bioquímicos degenerativos en el SNC, periférico y autónomo. La PAI es considerada como un desorden neurovisceral con manifestaciones clínicas multisistémicas, siendo su presentación inespecífica, no patognomónica y muy variable. Se observó que la presentación de la sintomatología es más frecuente después de la pubertad, sobre todo en la tercera o cuarta década de vida, afectando más a mujeres que hombres. La presentación de ataques agudos puede deberse a un desencadenante específico y la duración es variable oscilando entre días y meses dependiendo de la importancia de haber recibido un tratamiento correcto o inadecuado (Spiritos et al., 2019).

Existe una división en subgrupos de la enfermedad de acuerdo con el número de crisis que padecen los individuos anualmente junto a los niveles de metabolitos porfirínicos (Tabla 5).

Tabla 5. Subgrupos de PAI basados en niveles de precursores porfirínicos y ataques agudos padecidos por año

Subgrupos de Porfiria Aguda Intermitente	Tipo de enfermedad
Subgrupo 1	Asintomáticos con precursores porfirínicos altos
Subgrupo 2	Asintomáticos sin elevación de precursores porfirínicos. Forma latente
Subgrupo 3	Pacientes sintomáticos con menos de cuatro ataques agudos por año
Subgrupo 4	Pacientes sintomáticos con más de cuatro episodios agudos por año

Modificado de Spiritos et al. (2019)

Dentro de las manifestaciones clínicas descritas podemos evidenciar:

- Manifestaciones gastrointestinales:

Son debidas a la disfunción del sistema nervioso autónomo dando como resultado la manifestación más común y frecuente, el dolor abdominal. Este se presenta en más del 80% de los pacientes. También se evidencian síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos y falta de apetito durante episodios agudos, así como también disfunciones en el hábito intestinal como estreñimiento y distensión abdominal y en íleo.

- Manifestaciones cardiovasculares:

Tras la excitación del sistema nervioso simpático y el aumento consecuente de catecolaminas se evidencian manifestaciones cardiovasculares como arritmias, hipertensión y diaforesis. La hipertensión es la manifestación más frecuente (más del 80%), si no es tratada

puede progresar a una inestabilidad hemodinámica causada por una insuficiencia circulatoria y puede perdurar luego de la resolución del episodio agudo en más del 40% de los pacientes.

- Manifestaciones neuropsiquiátricas:

Como se describió anteriormente ALA posee una similitud estructural con GABA. El exceso de ALA durante un evento agudo puede alterar la función de GABA induciendo un deterioro del SNC. Otra teoría considera los efectos directamente neurotóxicos que poseen los metabolitos del hemo para afectar a nivel cerebral.

Tanto el SNC como el periférico se ven afectados. En cuanto a manifestaciones del SNC podemos observar en diferentes contextos: vasoespasmos cerebrales inexplicables con áreas cerebrales isquémicas, síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), accidente cerebro vascular, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible e hiponatremia grave que complica la mielinolisis central pontina y extrapontina.

Dentro de las afectaciones periféricas se postula el dolor neuropático agudo debido a neuropatía de pequeñas fibras con dolores en las extremidades superiores, espalda y pecho (precediendo a la manifestación motora y autonómica).

Manifestaciones de neuropatía sensorial como parestesia, disestesia, hiporreflexia, dolor en el músculo esquelético y en extremidades o tronco.

En cuanto a las neuropatías motoras axonales, se manifiestan en los últimos estadios de un ataque agudo. Se puede presentar una parálisis bulbar con afectación de los nervios craneales siendo grave y presentando síntomas como disfagia, disartria y disfonía. Afectaciones del diafragma pueden llevar a compromisos respiratorios con necesidad de intubaciones y ventilación mecánica, siendo muy importante diferenciar del Síndrome de Guillan Barré.

Los pacientes pueden presentar convulsiones debido a la misma neurotoxicidad o secundariamente a hiponatremias ocasionadas por el aumento de ALA y PBG, induciendo así el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) por mecanismos neurotoxigénicos. También es frecuente la aparición de rabdomiólisis debido a la afectación del

músculo esquelético por acción miotóxica del aumento de ALA induciendo un daño de tipo isquémico a nivel muscular.

Síntomas psiquiátricos pertinentes al SNC pueden desarrollarse durante las crisis agudas o en situaciones de cronicidad, como ser: depresión, ansiedad, trastornos del sueño como insomnio, alucinaciones, delirios o psicosis.

- Manifestaciones endócrinas:

La hiponatremia es muy frecuente en esta enfermedad (25-60%), así como SIADH, causada por una lesión vascular gracias al aumento de ALA que genera un edema focal en ciertas zonas del cerebro como hipotálamo llevando a una vacuolización neuronal en el núcleo supraóptico ocasionando una fuga de hormona antidiurética (ADH) a la circulación (Pallet et al., 2018).

La hiponatremia puede ser exacerbada por deficiencia en la ingesta oral así también como por náuseas y vómitos severos. Además, en los ataques agudos se evidencian aumentos en los niveles de la globulina fijadora de tiroxina pudiendo convertir a los pacientes en hipertiroides.

- Manifestaciones urológicas:

Los precursores ALA y PBG son incoloros, pero tras la degradación de PBG y su oxidación adquiere un color marrón oscuro. El PBG excretado se transforma no enzimáticamente en porfirinas. La combinación del PBG oxidado con la porfirina roja da lugar a la formación de un rojo intenso color vino muy característico en los hallazgos urinarios de esta enfermedad. La disfunción de la vejiga puede evidenciar síntomas como retención urinaria, incontinencia o disuria.

- Manifestaciones renales:

La nefrotoxicidad pertinente a ALA conduce a una nefropatía tubulointersticial crónica o atrofia cortical focal, pudiendo progresar a disfunción renal crónica sin tratamiento (Stein et al.,

2017), (O'Malley et al., 2018), (Spiritos et al., 2019), (Linenberger & Fertrin, 2020), (Bustad et al., 2021), (De Souza et al., 2021), (Ricci et al., 2021).

Se anexa una tabla con las manifestaciones más frecuentes en PAI (Tabla 6)

Tabla 6. Sintomatología durante episodios agudos y crónicos en pacientes sintomáticos y portadores asintomáticos

Signos y síntomas en ataque agudo de PAI	Frecuencia	
Dolor abdominal	74-92%	
Orina oscura	81%	
Vómitos y náuseas	73-85%	
Insomnio, fatiga y debilidad	70-80%	
Dolor musculoesquelético y otros	72%	
Constipación	60-70%	
Ansiedad, depresión, dolor de cabeza y dificultad de concentración	50-60%	
Hipertensión, taquicardia, diaforesis, adormecimiento y temblores	40-60%	
Fiebre y escalofríos	18-33%	
Diarrea, ardor estomacal y disforia	20-30%	
Convulsiones	9%	
Condiciones y síntomas entre ataques agudos de pacientes con PAI recurrentes y de larga duración	Prevalencia en sintomáticos PAI	Prevalencia en asintomáticos (PAI Latente)
Síndrome doloroso y neuropatías	43-100%	17-30%
Síntomas psiquiátricos	22-82%	19%
Hipertensión	43-73%	26%
Enfermedad renal crónica	29-64%	13%
Convulsiones	9-46%	0%
Orina oscura	5%	-
Insomnio, fatiga y debilidad	10-20%	-
Náuseas	20%	-

Constipación	10%	-
Carcinoma hepatocelular	1-9%	1.9%

Modificado de (Linenberger & Fertrin, 2020).

Todas las Porfirias que se heredan en forma autosómica dominante, como la PAI, también pueden presentarse en forma autosómica recesiva. En casos de existir individuos que posean herencia homocigota o heterocigota compuesta (lo que es raro de encontrar) los síntomas neurológicos incluso pueden presentarse en la infancia. Los fenotipos son variados e incluyen hallazgos bioquímicos de PAI. Los casos infantiles de heterocigosis compuesta presentan una clínica compleja que puede incluir: porencefalia, retraso en el desarrollo psicomotor, anemia crónica leve, hepatoesplenomegalia, leve discapacidad intelectual, dientes oscuros (amarillo marrón), orina oscura con excesiva excreción de ALA, PBG y porfirinas. En el caso de homocigosis se observó severa encefalopatía con letalidad temprana, severo retraso psicomotor, neuropatía axonal, leuco encefalopatía difusa y niveles elevados de porfirinas urinarias (De Souza et al., 2021).

3.4 Complicaciones a largo plazo

Dentro de las complicaciones a largo plazo emergen las siguientes:

- Hipertensión e insuficiencia renal:

La prevalencia de hipertensión es mucho mayor en pacientes con PAI manifiesta que en la población general, así como también se ha evidenciado el nivel elevado de creatinina en pacientes con PAI. La enfermedad renal tubulointersticial se ha asociado a ataques agudos recurrentes, hipertensión y el uso de fármacos antiinflamatorios. Por esta razón la recomendación general para la protección renal es un régimen de consumo líquido adecuado con un control de la presión sanguínea y uso de antihipertensivos, evitando el uso de antiinflamatorios y otros fármacos

nefrotóxicos. En ciertos casos de severidad los pacientes pueden progresar a una enfermedad renal terminal. También se ha asociado a la PAI con un defecto en transportador de péptidos 2 (PEPT2) el cual desempeña un papel fundamental en la reabsorción de ALA asociándose a la gravedad de la enfermedad renal (Bustad et al., 2021).

Los pacientes con PAI y nefropatía presentan un riesgo de deterioro de las funciones renales durante un episodio agudo, debiendo ser tratados con hemodiálisis de ser necesario. Es frecuente encontrar en casos con hemodiálisis crónica síntomas cutáneos por la filtración de ALA y PBG; el uso de hemodiálisis de alto flujo más EPO pueden ser de ayuda, así como el trasplante renal o renal-hepático.

- Carcinoma hepatocelular:

Mediante el estudio de muchos casos poblacionales se ha demostrado que el riesgo de carcinoma hepatocelular es elevado en individuos con PAI 23-27%, incluso 60 veces mayor en poblaciones finlandesas y suecas con PAI. A diferencia de la insuficiencia renal, el carcinoma hepatocelular se ha evidenciado en pacientes sintomáticos y asintomáticos, aunque el mayor riesgo lo poseen los sintomáticos. Éste siempre debe ser considerado en pacientes que desarrollan episodios agudos o dolor abdominal tras remisión a largo plazo como también en casos con altos niveles de excreción de porfirinas incluso en edad avanzada. El hepatocarcinoma suele presentarse en forma solitaria o múltiple en pacientes con PAI teniendo una tasa de mortalidad del 10%. Cabe destacar la importancia de un diagnóstico precoz luego de los 50 años mediante imágenes radiológicas.

- Dolor crónico:

En casos de pacientes con ataques agudos recurrentes se destaca el dolor crónico neuropático, miálgico o abdominal acompañado de fatiga, causado por un daño nervioso autonómico y periférico repetitivo en crisis agudas y por una nutrición hipocalórica a largo plazo que induce al estado catabólico y atrofia muscular. Las infusiones profilácticas con hemo suelen aliviar el síndrome de dolor crónico.

También pueden desarrollarse cambios metabólicos y osteoporosis. El cáncer de piel y linfomas son más frecuentes en pacientes con PAI que en la población general por lo que debe evitarse la exposición prolongada a la luz solar y el tabaco. En el caso de pacientes trasplantados de riñón o hígado deben ser monitoreados debido al mayor riesgo de padecer insuficiencia renal, hipertensión y complicaciones cardiovasculares.

Las complicaciones a largo plazo suelen ser multifactoriales, pero pueden estar relacionadas también a los fármacos inmunosupresores utilizados (Pischik & Kauppinen, 2015), (Spiritos et al., 2019).

3.5 Diagnóstico

Antiguamente a la PAI se la conocía como la pequeña simuladora debido a que las presentaciones clínicas de las Porfirias son muy variables pudiendo retrasar su diagnóstico. El diagnóstico de PAI se basa en excluir todas las posibles enfermedades tales como: diverticulitis, apendicitis, pielonefritis, enfermedad intestinal inflamatoria, Guillan Barré, nefrolitiasis, enfermedades neurodegenerativas, encefalitis, entre otras (Spiritos et al., 2019). Es decir, excluyendo a las enfermedades con sintomatología similar a la de dolor abdominal agudo, más la aparición conjunta de síntomas neurológicos sin afectación cutánea y el oscurecimiento de la orina, se puede decir que es altamente indicativo la realización del estudio para diagnóstico de Porfiria aguda. De aquí la gran importancia del rol de las pruebas de laboratorio comenzando con la medición de ALA y PBG urinarios y las porfirinas totales urinarias (PTO) en una muestra espontánea de orina al abrigo de la luz y en frío, siendo ésta la principal prueba de screening o tamizaje para el diagnóstico de Porfirias agudas.

A través de la cuantificación de ALA y PBG urinarios se puede observar que pacientes con niveles muy elevados presentan una enfermedad aguda, mientras que niveles normales excluyen un ataque agudo de Porfiria como causante de la sintomatología. También es importante

tener conocimiento de que los niveles elevados de PBG en pacientes con PAI se mantienen por largos periodos de tiempo y a su vez tampoco existe un nivel umbral de PBG correlacionado con la manifestación de los síntomas, por lo que los resultados deben considerarse junto con el cuadro clínico completo y un especialista en Porfirias.

En cuanto a las muestras utilizadas para el diagnóstico completo: orina, sangre entera y materia fecal, deben analizarse todas en el caso de un screening negativo siendo la sospecha clínica altamente sugestiva de Porfiria aguda. La muestra de orina debe ser fresca, protegida de la luz y cuando el paciente esté atravesando los síntomas. Las mediciones cuantitativas en orina se expresan como relación a la creatinina urinaria o a orina de 24 horas. La sangre entera puede ser recogida en un tubo con anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (5ml) o con heparina para la exploración fluorescente del plasma y la determinación enzimática. La muestra de materia fecal (5-10 gramos) debe ser recolectada en un recipiente estéril para la medición de porfirinas fecales. Todas estas muestras deben ser envueltas en plástico negro o aluminio al abrigo de la luz, en frío y enviadas lo más rápido posible al laboratorio de análisis. Son estables por 4 días al abrigo de la luz a 4°C o 2 días a temperatura ambiente. Las porfirinas del plasma son poco estables ya que su exposición a la luz y a la temperatura ambiente por 6 horas tiene como consecuencia una pérdida del 50%. El efecto repetitivo de congelado-descongelado de orina conlleva una disminución de PBG y un aumento de PTO (Woolf et al., 2017).

Previamente se hacía uso de métodos cualitativos para PBG urinario o de primera línea como Watson-Schwartz, el método de Rimington y el test de Hoesch. Todos estos métodos están basados en el reactivo de Ehrlich, ácido p-dimetilaminobenzaldehído (PDMAB) en ácido acético y ácido clorhídrico. El PDMAB forma un cromóforo rosa/rojizo al ponerse en contacto con PBG. Sin embargo, estos métodos han sido criticados por presentar un límite de detección de 12 mmol/L y ser de baja sensibilidad y especificidad (José Nava Mateos et al., 2016). También pueden presentarse casos de falsos negativos en pacientes tratados con hemina que disminuyen los niveles de ALA y PBG (Anderson, 2019) (Figura 15).

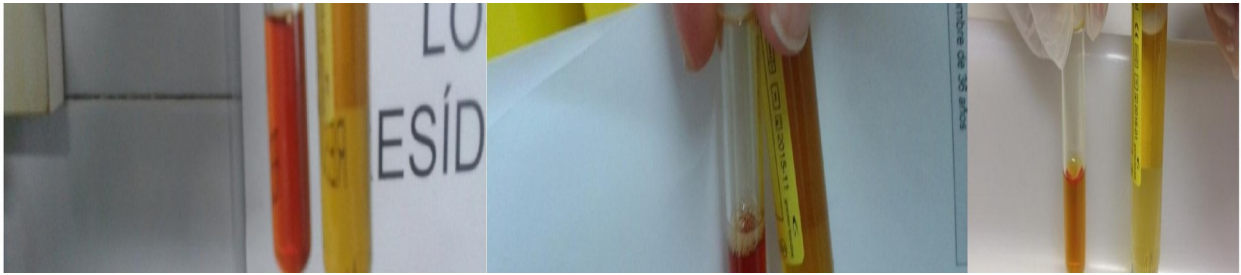


Figura 15. Test de Hoesch positivo en paciente cursando crisis aguda. Mateos et al. (2016)

De todos modos, la realización rápida del test de PBG, es muy importante ante la sospecha de una Porfiria aguda, para comenzar el tratamiento adecuado en caso de ser positivo. La medición cuantitativa de ALA, PBG y PTO urinarios, resulta necesaria para la confirmación de Porfirias agudas luego de haber realizado el screening o tamizaje por métodos cualitativos.

El método cuantitativo para PBG se realiza mediante cromatografía de intercambio iónico por columnas, éstas se lavan para eliminar interferencias ocasionadas por urobilinógeno, luego se eluye el PBG y se pone en contacto con reactivo de Ehrlich modificado (PDMAB más ácido acético glacial y ácido perclórico) midiendo el producto de condensación rojizo en un espectrofotómetro a 553 nm. Los resultados son expresados en mol de PBG/mmol de creatinina o mg de PBG/24h. El rango de referencia es menor a 1,5 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de creatinina o 2 mg/24h.




En cuanto al método semi cuantitativo para PTO se basa en la medición del espectro de absorción máximo a los 400 nm (banda de Soret), el color se intensifica agregando ácido convirtiendo los porfirinógenos en porfirinas y disociando los quelatos Zn-porfirinas.

Estudios en cohortes de pacientes con Porfirias agudas demostraron poseer una medición cuantitativa de ALA y PBG entre 16 y 50 veces superior a los de individuos sanos a través de ensayos colorimétricos para PAI, mientras que para PV y CPH eran menores a los de PAI. Los rangos de adultos sanos dados por la literatura son de 0,09-3 mmol/mol de creatinina para ALA y de 0-1,1 mmol/mol creatinina para PBG, mientras que el rango ALA/PBG es de 0,32 (Agarwal et al., 2021).

Otro estudio reveló que las pruebas realizadas para porfirinas fecales en PAI se mantienen en valores normales mientras que en PV y CPH son elevados. También se evidenció que los

valores de PBG durante un ataque agudo se encuentran entre 50-200mg/L (para un valor de referencia de 0-2mg/L) y tras su remisión pueden permanecer elevados en un rango de 10-20 mg/L. La medición de ALA no es necesaria pero un valor en el rango de 25-100mg/L apoya al diagnóstico (Spiritos et al., 2019) (Tabla 7).

Tabla 7. Pruebas diagnósticas durante ataque agudo de PAI

Estudio	Orina	Suero	Materia fecal
PBG	Muy elevado.  50-200mg/L	Elevado	-
Porfirinas	Elevadas 	Mas o menos elevado	-
ALA	Elevados 25-100mg/L 	Elevado	-

Modificado de Spiritos et al. (2019)

Diferenciación de PAI con el resto de las Porfirias agudas

Como se mencionó anteriormente en primera instancia ante la sospecha de Porfiria, de acuerdo con la clínica, se realiza la cuantificación urinaria de ALA, PBG y PTO. Esto es importante ya que, en ausencia de muestra plasmática, luego de un retraso en la recolección de orina, los niveles de PBG pueden volver a la normalidad, como sucede en el caso de PV y CPH.

En cuanto a la investigación de la capacidad fluorescente del plasma en Porfirias se realiza como segunda instancia y se analiza a través de un escaneo en un fluorómetro de barrido con un fotomultiplicador con sensibilidad infrarroja donde se obtiene un pico de absorción que mide la capacidad de las porfirinas de absorber luz a una longitud de onda alrededor de los 400nm y emitirla como fluorescencia roja a unos 620nm, aquí podemos excluir a la PV ya que ésta presenta un pico a los 624-627nm (Pischik & Kauppinen, 2015), (Stein et al., 2017).

Como tercer instancia y ante la ausencia del pico en la zona de 624-627nm se debe realizar el análisis de porfirinas fecales para diferenciar la CPH de la PAI, esto se evidencia mediante la diferencia de la proporción de los isómeros de coproporfirinas, si la proporción de coproporfirina III a coproporfirina I es superior a 1,5 se constata el diagnóstico de CPH, en

cambio si dicha proporción es inferior a 1,5 se constata el diagnóstico de PAI (O'Malley et al., 2018) (Figura 16).

Cabe aclarar que estos estudios se realizan con muestras recolectadas en ataques agudos

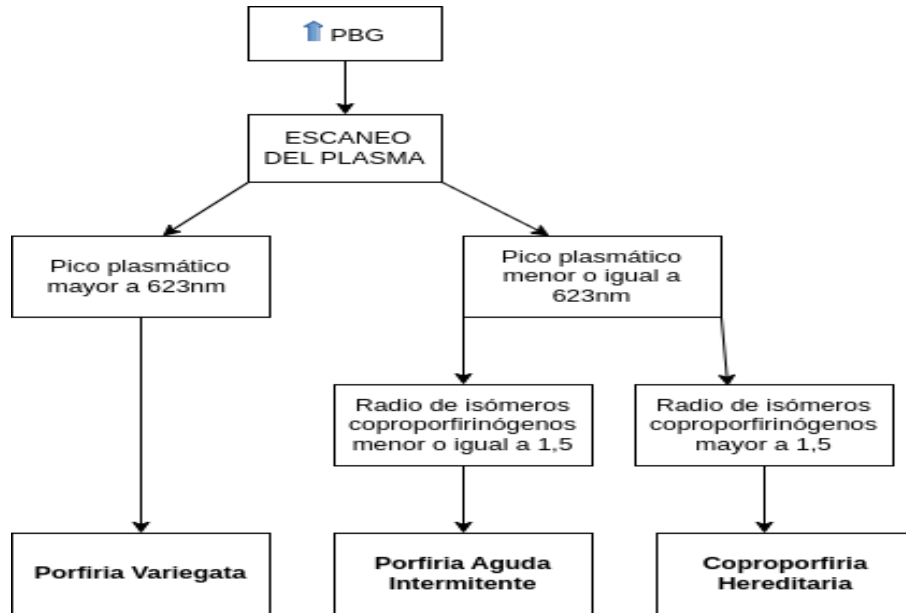


Figura 16. Algoritmo diagnóstico de laboratorio tras hallazgo de niveles aumentados de PBG. Modificado de Stein et al. (2017)

El fraccionamiento por cromatografía líquida de alta presión de las porfirinas fecales es útil para la diferenciación de PV (alta protoporfirina) de la CPH (alta coproporfirina), aunque esta técnica posee falsos positivos debido al aumento de porfirinas fecales por degradación bacteriana a nivel intestinal del hemo (Linenberger & Fertrin, 2020).

Algunas consideraciones especiales para tener en cuenta al momento de diagnosticar Porfiria son la pseudoporfiria, las hiperbilirrubinemias y la porfirinuria. La pseudoporfiria hace referencia a presentaciones clínicas bullosas foto-distribuidas parecidas a PCT, pero sin aumento de porfirinas. Las hiperbilirrubinemias hereditarias pueden presentar un aumento de coproporfirinas urinarias pudiendo realizar diagnóstico diferencial a través de las proporciones relativas de los isómeros de las mismas. En el síndrome de Dubin-Jhonson el isómero I se encuentra aumentado en más del 80% del total de las coproporfirinas. En el síndrome de Rotor se encuentra aumentado el isómero I con un nivel normal del III, mientras que en la enfermedad de

Gilbert ambos isómeros (I y III) se encuentran elevados (Woolf et al., 2017). Porfirinuria equivale a un aumento de porfirinas en orina pero que no es causado por Porfirias, las causas son por disfunción hepática, drogas y toxinas metabolizadas en hígado, más comúnmente por excesiva ingesta de alcohol y rara vez por intoxicación por Pb. Su diagnóstico diferencial con Porfiria se realiza mediante el fraccionamiento de los isómeros en orina y heces por cromatografía líquida de alta presión (Wang et al., 2019).

Cabe destacar que alteraciones en el metabolismo de porfirinas y sus precursores pueden presentarse en pacientes con hepatopatías tales como hígado graso e intoxicaciones con metales pesados, siendo sus manifestaciones clínicas similares a PAI pero bioquímicamente hay un aumento leve a moderado de coproporfirina y sus precursores levemente elevados de forma transitoria, debido a una afectación en la actividad de transporte de iones orgánicos desde el hepatocito a canalículos biliares provocando un aumento en la excreción de coproporfirinas de la bilis a heces y a orina (Wang et al., 2019). Cuando los niveles de ALA exceden significativamente a los de PBG se debe considerar una intoxicación plúmbica (Pischik & Kauppinen, 2015).

La presentación de Porfiria aguda activa en la niñez es rara por lo cual ante la sospecha se debe medir la excreción urinaria de ALA para excluir ALADP y para detectar intoxicación con Pb. A su vez como ya se ha mencionado la tirosinemia tipo I también puede presentar aumento de ALA debido a la similitud estructural de la succinilCoA con ALA (Woolf et al., 2017).

También hay que considerar que muchos pacientes que padecen de PAI pueden continuar mostrando anomalías bioquímicas por muchos años aun estando sin clínica y pueden convertirse muchos de ellos en asintomáticos por completo. También es importante tener conocimiento que los familiares adultos asintomáticos de Porfirias hereditarias no muestran anomalías bioquímicas al igual que los niños, previo a la pubertad. En estos casos es sumamente necesario el estudio de la actividad eritrocitaria de HMBS que está reducida un 50% con respecto a los valores normales. Para este estudio conviene utilizar la HMBS de linfocitos o fibroblastos ya que la eritrocitaria puede presentar ciertas interferencias de acuerdo al estado clínico de los pacientes como en el caso de anemias microcíticas, hemolíticas, hepatopatía, etc.

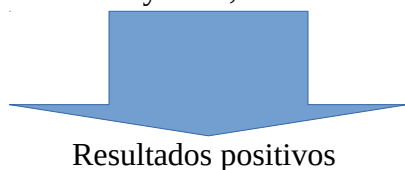
(De Souza et al., 2021). Además, la actividad enzimática sólo puede estar afectada en la isoforma ubicua y no en la eritrocitaria siendo ésta normal si se mide en sangre (solo el 10% de los casos), además se presenta el inconveniente de medición con respecto a la edad de los eritrocitos ya que en los jóvenes la actividad enzimática eritrocitaria puede ser normal (Anderson, 2019). Por esto se usa de manera fidedigna el estudio genético molecular a través de la secuenciación del gen *HMBS* para estudio de la mutación responsable de la Porfiria heredada y así poder detectar e identificar la presencia de portadores asintomáticos en las familias (Pischik & Kauppinen, 2015), (Anderson, 2019).

A continuación, se inserta esquema resumido de las pruebas a realizar en el estudio de Porfirias agudas (Tabla 8)

Tabla 8. Metodología diagnóstica de laboratorio para PAI y otras Porfirias agudas

I. Pruebas de detección durante un ataque agudo.

U-PBG (siempre elevado, al menos cinco veces más, generalmente mayor a 50 veces en comparación con valores de referencia). Espectro de emisión de porfirinas plasmáticas P-porfirinas (pico a 615-620nm en PAI y CPH, 624-627nm en PV).



Resultados positivos

Junto con las manifestaciones clínicas típicas severas a moderadas de un ataque agudo es suficiente para iniciar el tratamiento de la Porfiria aguda con preparaciones de hemo.

U-ALA	Durante un ataque agudo	Siempre elevado pero menor que U-PBG
U-Porfirinas	PAI	U-uroporfirina (I y III) > U-coproporfirina (I y III)
	CPH	U-coproporfirina (I y III)
	PV	U-coproporfirina (I y III) > U-uroporfirina (I y III)
F-Porfirinas	PAI	F-protoporfirina aumentada en 20% de pacientes con PAI
	PV	F-protoporfirina > F-coproporfirina

	CPH	F-coproporfirina (III:I>2)
B-Porfirinas	No necesario medir en Porfirias agudas	
III. Pruebas específicas en remisión		
Enzimas	PAI	Erc-HMBS (<50% en 84-95% en PAI)
	PV	Ly-PPOX
	CPH	Erc-CoproOX
Análisis de ADN para mutaciones específicas		
	PAI	Gen <i>HMBS</i>
	PV	Gen <i>PPOX</i>
	CPH	Gen <i>CoproOX</i>

B: Metabolitos en sangre total; P: Metabolitos en plasma; U: Metabolitos en orina; F: Metabolitos en heces; Erc-HMBS: Actividad de HMBS en eritrocitos; Ly-PPOX: Actividad de PPOX en linfocitos; Erc-CoproOX: Actividad de CoproOX en eritrocitos. Modificado de (Pischik & Kauppinen, 2015).

3.6 Tratamiento

Es de suma importancia para el tratamiento de las crisis agudas poder identificar y eliminar cualquier tipo de factores desencadenantes ya que éstos como se ha mencionado pueden agravar los ataques agudos en pacientes sintomáticos o desencadenar el ataque en portadores latentes (Tabla 9). Por último, en el caso de los portadores asintomáticos heterocigotas es aconsejable un apropiado consejo genético para la posible descendencia (Balwani et al., 2017).

Tabla 9. Factores precipitantes o desencadenantes de crisis agudas

Drogas y químicos	Otras causas
Alcohol en exceso	Infección/ Enfermedad aguda
Anticonvulsivantes	Pérdida rápida de peso
Barbitúricos	Cirugía bariátrica

Carbamazepinas Fenitoína Primidona Ácido Valproico	Inanición Ayunos prolongados
Anticonceptivos orales	Estrés emocional o psíquico
Sulfonamidas	Cirugía/anestesia
Inductores de CYP450	Fase lútea del ciclo menstrual
Sustratos suicidas de CYP450s	Embarazo y período post parto

Modificado de Wang et al. (2019)

3.6.1 Manejo o prevención de ataques agudos recurrentes

La sobrecarga de carbohidratos se ha utilizado para pacientes en estadios tempranos de ataques agudos (leves o moderados) esporádicos no recurrentes ya sea con tabletas de glucosa o con soluciones concentradas de dextrosa (10% de dextrosa en solución salina al 0.45%), siendo el objetivo principal reducir la actividad de ALAS1 a través de PGC1 α y así reducir los niveles de ALA y PBG. Se debe administrar glucosa diariamente (Wang et al., 2019). La utilización de hemina o hematina de forma profiláctica se usa en el caso que los ataques agudos continúen incluso luego de haber sido eliminados los factores precipitantes y en casos agudos donde la solución concentrada de glucosa no lleve a remisión clínica luego de uno o dos días. Los pacientes candidatos a administración de hematina o hemina profiláctica o a demanda de forma ambulatoria son aquellos que padecen de 4 o más ataques por año. Dichas infusiones son de carácter individualizado pudiendo administrarse semanal, mensual, bimensualmente. Se administra (Panhematina, hidroxihemo, en Estados Unidos y Normosang, hemo arginato, hemina en Europa). Debido a su inestabilidad acuosa la Panhematina se reconstituye en albúmina para evitar riesgo de flebitis. El objetivo principal de esta terapia es restablecer el pool de hemo en el hígado y suprimir la actividad de ALAS1 (Jiang et al., 2018).

Como el hemo es rápidamente metabolizado por la HMOX generalmente sus efectos sobre ALAS1 no duran más que una semana por lo que dosis menos frecuentes no suelen ser eficaces. Aquellos pacientes que ya presenten síntomas agravados como dolor abdominal severo, vómitos e hipertensión no deben recibir hemina ambulatoria, sino que deben ser hospitalizados porque pueden deteriorarse rápidamente. Este tipo de tratamiento profiláctico se debe reevaluar luego de 6 a 12 meses de establecido ya que la hemina contiene un 9% del peso en Fe pudiendo producir una sobrecarga de Fe, daño hepático y fibrosis. Por lo cual es aconsejable contar con la medición de la ferritina luego de 3 a 6 meses de infusiones o luego de 12 infusiones, ésta debe ser medida entre ataques y antes de una nueva infusión de hemina. La flebotomía terapéutica se comenzará cuando la ferritina alcance niveles iguales o mayores a 1000ng/ml siendo la meta de reducción de 150ng/ml (Anderson, 2019).

Las mujeres pueden desarrollar ataques cíclicos agudos debidos al ciclo menstrual en la fase lútea donde el nivel de progesterona se encuentra elevado pudiendo resolverse con la menstruación. Dichos ataques se pueden prevenir con un análogo de la hormona GnRH, cambio a un anticonceptivo hormonal de bajas dosis o con infusiones de hemina. El uso de GnRH debe realizarse en los primeros 3 días del ciclo para evitar un efecto agonista inicial que induzca la ovulación, su uso prolongado reduce los receptores de gonadotropina e impiden la ovulación y formación del cuerpo lúteo. Los síntomas de la menopausia y reducción ósea se pueden prevenir con un parche de estradiol en la piel luego de 3 meses de este tratamiento. Mujeres tratadas con este método reducen las crisis cíclicas, pero poseen un riesgo de osteoporosis, que se soluciona administrando un suplemento de estrógenos o cambiando a un anticonceptivo oral de bajas dosis, se debe controlar anualmente la densidad ósea. Existe también un riesgo de displasia de endometrio por lo cual se debe controlar una vez al año por un ginecólogo (Stein et al., 2017), (Anderson, 2019).

El trasplante hepático ha demostrado ser curativo y exitoso en casos de pacientes con crisis graves, discapacitantes, intratables y refractarias a terapias con hemina. Se lo considera como método de último recurso debido a su asociación con morbilidad y mortalidad; pacientes con neuropatía avanzada con tetraplejía y parálisis respiratoria no son candidatos para este tipo de trasplante. Pacientes con enfermedad renal avanzada han demostrado buena tolerancia e incluso

beneficiado debido al trasplante renal sin presentar exacerbaciones de Porfiria con los agentes inmunosupresores comúnmente utilizados. En raras ocasiones los pacientes han elevado el nivel de porfirinas plasmáticas presentando lesiones ampollares similares a las de la PCT pero que se han resuelto luego del trasplante renal. Pacientes con ataques recurrentes y con enfermedad terminal renal se han beneficiado con un trasplante combinado hepático y renal (Bustad et al., 2021), (De Souza et al., 2021).

3.6.2 Nuevas terapias

Estudios modernos de terapia génica han utilizado un vector viral (adenovirus AAV) para dirigir y entregar un gen normal de *HMBS* al hepatocito, aunque en los ensayos clínicos no ha demostrado eficacia en cuanto a la prevención de ataques recurrentes en PAI (Anderson, 2019).

También se han desarrollado estudios por reemplazo enzimático por administración endovenosa de una enzima humana recombinante de *HMBS* en ratones demostrando disminuciones plasmáticas y urinarias de *ALA* y *PBG*, pero sin tener éxito en los ensayos clínicos por no poder llegar al blanco hepático y no se ha seguido desarrollando esta terapia (Bustad et al., 2021).

Estudios en modelos murinos han demostrado la eficacia del uso subcutáneo de Givosiran, un ARN de interferencia (ARNi) dirigido a ARNm que codifica *ALAS1* que logra la disminución de la acumulación de *ALA* y *PBG*. El Givosiran se conjuga a un ligando trivalente N-acetilgalactosamina uniéndose de forma específica al receptor asialoglicoproteína, lo que permite su administración dirigida a los hepatocitos. Estudios clínicos han demostrado una disminución de niveles de ARNm de *ALAS1* en sangre, así como también de *ALA* y *PBG* urinario y una disminución en la cantidad de ataques agudos en pacientes con Porfiria tras administrar Givosiran (Figura 17). Ha demostrado ser un fármaco seguro mediante estudios en fase I y fase II en humanos y actualmente se encuentra en fase III sobre todo en pacientes con ataques recurrentes y refractarios a hemina (De Souza et al., 2021).

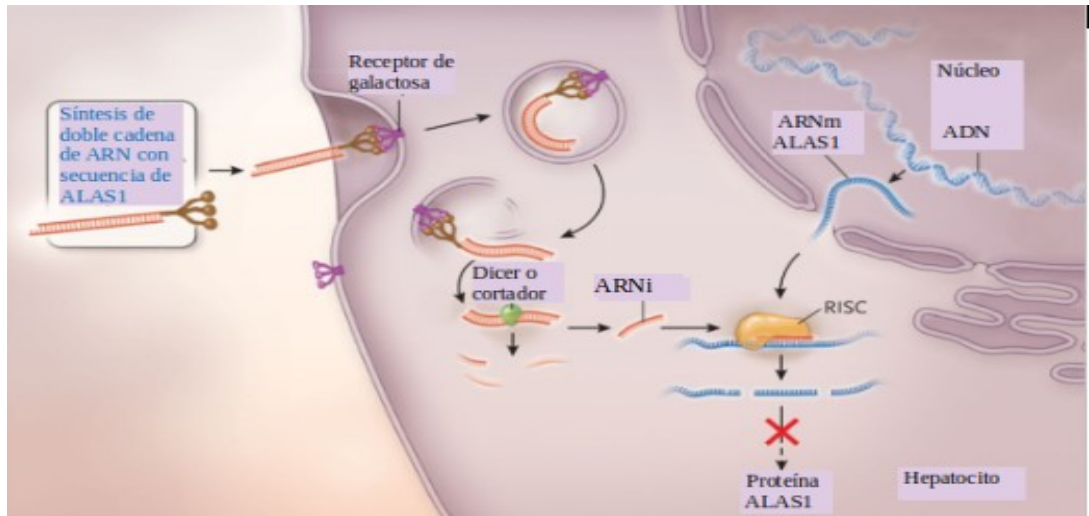


Figura 17. Terapia génica con Givosiran. Modificado de Wang et al. (2019)

Este tratamiento reduce la actividad de ALAS1 y por consiguiente el hemo necesario para la enzima cistationina beta sintasa (CBS) que cataliza una condensación dependiente de piridoxal fosfato de homocisteína a cistationina. La CBS utiliza como cofactores al piridoxal fosfato y al grupo hemo resultando en un aumento de homocisteína denominado hiperhomocisteinemia (mayor a 100umol/L) convirtiéndose ésta en metionina pudiendo producir afectación neurológica y de los tejidos conectivo y vascular. Por lo tanto, se sugiere que todos los pacientes tratados con Givosiran sean monitoreados en los niveles de homocisteína y metionina (Vassiliou & Sardh, 2021).

Otra metodología terapéutica en investigación es el uso de un ARNm que codifica para HMBS encapsulado en nanopartículas lipídicas que son endocitadas por hepatocitos en modelos murinos demostrando que a las dos horas de su administración endovenosa se sintetizó la proteína HMBS y la misma mantuvo su actividad durante todo el ataque agudo, normalizando rápidamente también los niveles de ALA y PBG en orina de ratones. Esto pone en evidencia su mejor eficacia comparada con la terapia con hemina ya que con una sola administración se logró la disminución de precursores porfirínicos, mientras que con hemina se necesitan varias administraciones para lograr los mismos resultados (Jiang et al., 2018).

Estudios sumamente modernos que se encuentran en investigación utilizan chaperonas farmacológicas, que son moléculas pequeñas que se unen selectivamente a sitios cercanos al sitio

activo de la proteína y estabilizan el estado funcional y/o facilitan el plegamiento de estados intermedios no nativos hacia la proteína nativa permitiendo una recuperación parcial o total de la conformación funcional y/o un correcto tránsito dentro de la célula. Así las chaperonas evitan la acción de proteínas inestables, pero potencialmente activas que son detectadas y degradadas proteolíticamente por el sistema de control de calidad (ubiquitinización). En el caso de heterocigotas de PAI que son la mayoría de los casos, la HMBS funcional de tipo *wild* se presenta solo en un alelo por lo cual se demostró que la administración de 5-[(2-clorofenil)metil]-2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído y 4-cloro-3-nitrofenil(fenil)metanona en ratones deficientes de HMBS producía una disminución en la excreción de ALA y PBG en orina y un aumento en los niveles enzimáticos y también en la actividad de HMBS. Se espera que este tipo de terapia pueda ser utilizada de forma oral para PAI en ataques agudos y también de forma profiláctica (Bustad et al., 2021).

A continuación, se anexa imagen resumida (Figura 18) del mecanismo de acción de las terapias sobre la acumulación de ALA y PBG desde su producción hepática tras su pasaje al torrente sanguíneo y luego al sistema nervioso (Bustad et al., 2021).

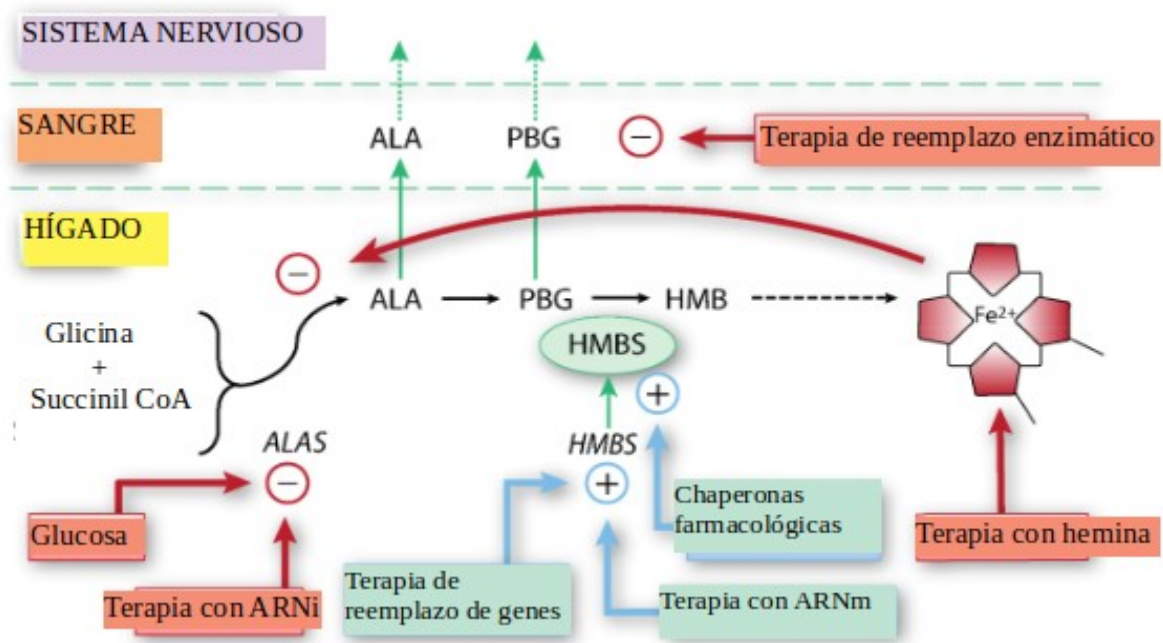


Figura 18. Fisiopatología del ataque agudo con sitios de acción de las terapias emergentes. Las terapias que inhiben el pasaje y/o acumulación de ALA y PBG, como la administración de glucosa y ARNi afectan la expresión del gen de ALAS1 y la terapia con hemina inhibe la síntesis del hemo por retroalimentación negativa sobre ALAS1, mientras que la terapia por reemplazo enzimático suministra cantidades de HMBS funcionales para agotar las cantidades excedentes de ALA y PBG en sangre, se encuentran en rojo y las terapias potenciadoras de la actividad enzimática hepática de HMBS, como la terapia de reemplazo génico, el uso de ARNm y de chaperonas farmacológicas se encuentran en azul. Modificado de Bustad et al. (2021).

3.7 Prevalencia, penetrancia y genética de PAI

Epidemiológicamente se considera a la PAI como el tipo de Porfiria aguda más común en Europa. Su prevalencia es aproximadamente de 1/75000 habitantes, sobre todo en el norte escandinavo, siendo mayor en Suecia y Noruega (1/1000), llamando a estos países como fundadores de PAI. Para el caso de la Argentina se estima 1/150000 habitantes (Bonkovsky et al., 2019), (Szlendak et al., 2016), (Rossetti et al., 2019).

El gen *HMBS* de 10kb se ubica en la región cromosómica 11q24.1–24.2 y posee 15 exones (9 a 438 pares de bases de longitud). En sangre periférica se presenta en dos formas, ubicua y eritroide, de las cuales se transcriben dos ARNm de dos promotores, el promotor de la ubicua está localizado en la región 5' UTR río arriba el cual transcribe el ARNm en los exones 1 y del 3 al 15; el eritroide está localizado 3kb río abajo del intrón 1 y es el encargado de transcribir la región que contiene los exones 2 al 15. En la forma clásica de PAI (95 al 98 %) se muta la *HMBS* en la zona de exones 3 al 15 afectando ambas isoformas y teniendo la misma presentación clínica de manifestaciones (De Souza et al., 2021), (Granata et al., 2018), (Figura 19). Aproximadamente un 5% de pacientes presentan actividad normal de *HMBS* eritrocitaria pero reducida en otros tejidos denominada PAI no eritroide. Hasta la actualidad se han descrito centenares de mutaciones genéticas en *HMBS* para PAI, siendo la mayoría de ellas mutaciones puntuales con alto grado de heterogeneidad, excepto en los casos de mutaciones asociadas a un efecto fundador, como la mutación R198W en el norte de Suecia.

Aproximadamente el 90% de los portadores (PAI latente) nunca presentan manifestaciones clínicas y mostrando excreción urinaria de ALA y PBG normal. Sólo un 10 % desencadena la Porfiria, entendiendo la baja penetrancia que posee la PAI como enfermedad (Szlendak et al., 2016).

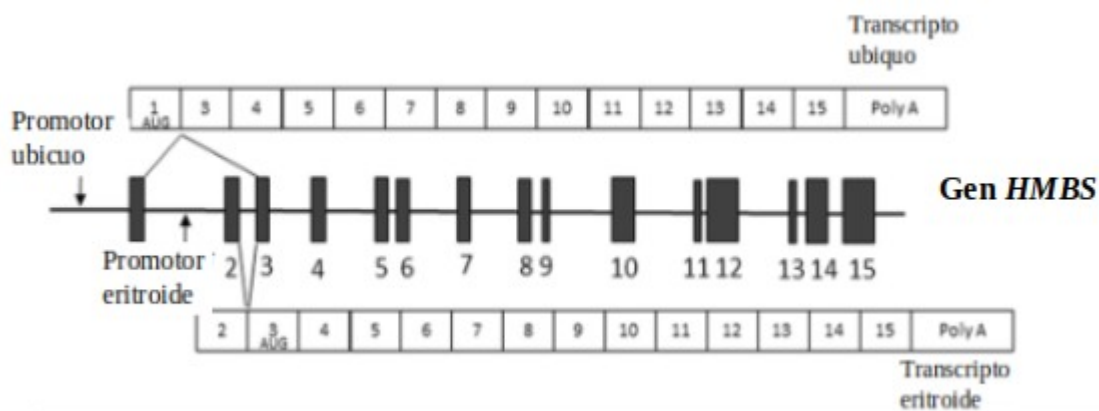


Figura 19. Esquema del empalme del gen *HMBS* con sus transcritos ubicuo y eritroide. Modificado de Granata et. (2018).

A través del estudio de familias con PAI en Francia se demostró que la herencia es autosómica dominante con penetrancia incompleta, ya que no sigue un modelo clásico, sino que está modulada por diferentes factores, denominándose modelo de herencia oligogénico con modificadores ambientales que explicarían mejor la penetrancia y herencia. La contribución de estos factores adicionales ya sean genéticos o ambientales contribuyen al desencadenamiento de los ataques agudos en las familias con PAI; la penetrancia es afectada por edad, sexo, factores precipitantes ambientales tales como ayuno, ingesta de alcohol, tabaco, infecciones, contaminación y consumo de drogas porfirinogénicas, es decir la mutación patogénica de *HMBS* es una condición necesaria pero no suficiente para la aparición de PAI. La penetrancia parece estar firmemente controlada por factores ambientales y genéticos. Este estudio arrojó también datos como que la prevalencia de PAI en la población general (sobre todo caucásica) fue alta (1/1299) y su penetrancia fue extremadamente baja (0,5 a 1%). Además, se evidenció que mutaciones con pérdida de función se relacionan a un fenotipo más grave y de mayor penetrancia comparado a otras mutaciones (Lenglet et al., 2018). Otro estudio más actual, también en la población europea, demostró que la incidencia de PAI con clínica manifiesta es de tan sólo 0,13 en 1000000 por año, con una prevalencia de mutaciones de 1 en 1700 en habitantes caucásicos y baja penetrancia también entre 0 y 1%, pero siendo importante destacar que dentro de familias con PAI ya diagnosticada y manifiesta, la penetrancia es del 23%. Se demostró mediante varios estudios de cohortes poblacionales la variabilidad de la penetrancia de las distintas mutaciones

imposibilitando establecer un tipo de correlación clara entre fenotipo y genotipo en PAI. Por último, cabe destacar que la presencia de PAI de forma homocigota en comparación con la forma clásica heterocigota es extremadamente rara y poco frecuente, asociada con una actividad residual de la enzima HMBS menor al 10% y a enfermedades crónicas y neurodegenerativas (Bustad et al., 2021).

Se evidencian al día de la fecha más de 500 mutaciones para *HMBS* asociadas a PAI, siendo las más frecuentes las de cambio de aminoácidos (31,9%), seguidas de pequeñas deleciones, inserciones y duplicaciones; que ocasionan cambios que llevan a la formación de una proteína trunca, pérdida de la transcripción y modificación del marco de lectura. Se observa que la mayoría de las mutaciones de cambio de aminoácidos se asocian a una deficiencia catalítica como por ejemplo, la p.Arg116Trp que produce un cambio conformacional comportándose como inestable. Otras mutaciones como p.Arg173Trp muestran una alteración en la distribución de intermediarios ES2 afectando la función de HMBS ya que permanece atrapada en un estadio intermedio ES2 no funcional (Figura 20), (Bustad et al., 2021).

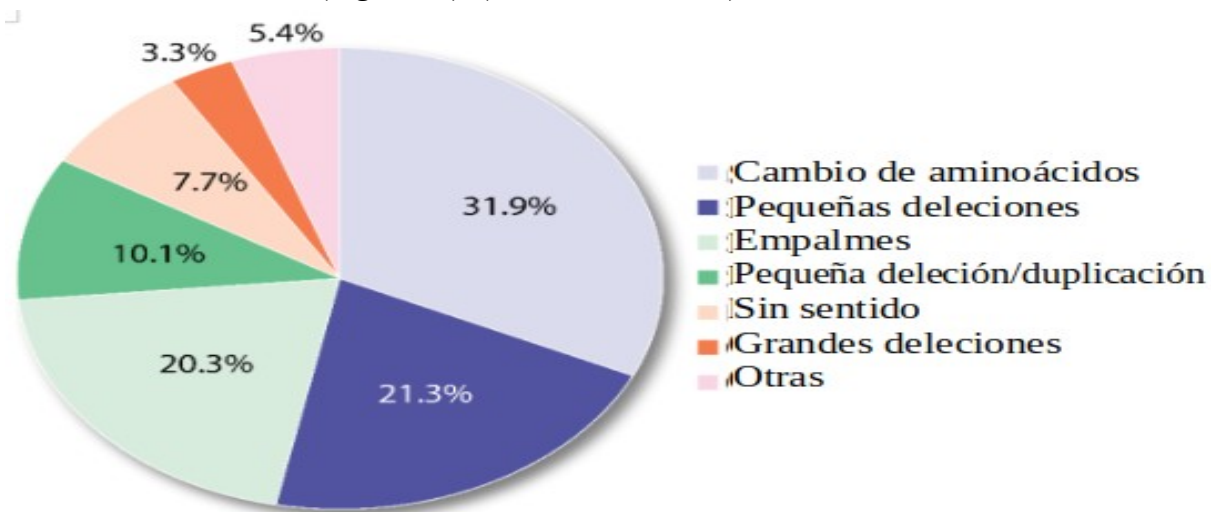


Figura 20. Esquema de las distintas variantes reportadas de HMBS. Las cifras están basadas en 517 variantes incluidas en el 2020.3 base de datos de mutación genética humana (Human gene mutation database HGMD: www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=HMBS). La categoría “Otras” incluye pequeñas indels (mezcla entre inserción y deleción) 2,7%, reguladoras 1,4%, grandes inserciones/duplicaciones 0,8% y reordenamientos complejos 0,6%. Modificado de Bustad et al. (2021)

3.8 PAI en Argentina

A la PAI se la considera como la Porfiria aguda más frecuente a nivel mundial y esto también se cumple en la República Argentina con una frecuencia de 1:150000 habitantes. Se ha demostrado la gran heterogeneidad genética que posee la PAI al presentar centenares de mutaciones en *HMBS*. Se realizó un estudio genético a través de CIPYP (Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias) en 109 familias diagnosticadas bioquímicamente. El estudio molecular demostró que la mutación más frecuente fue p.G111R en 54% de familias con PAI no relacionadas entre sí. La mutación c.331 G>A de origen belga consiste en el cambio puntual del aminoácido arginina por glicina en la posición 111, p.G111R. Un estudio preliminar con marcadores iatrogénicos y marcadores polimórficos flanqueantes de ADN evidenció que todos los pacientes con esta mutación presentaban al menos un alelo en común para todos esos marcadores, reforzando la teoría del efecto fundador de dicha mutación en nuestro país (Cerbino et al., 2015), (Rossetti et al., 2016). No se observó relación entre fenotipo y genotipo en los pacientes estudiados. La PAI manifiesta en Argentina, al igual que en el resto del mundo se ve con mayor frecuencia en mujeres (80%) que en hombres. Esto se debe a que las mujeres están expuestas a más factores precipitantes para esta Porfiria a lo largo de su vida. (Figura 21)

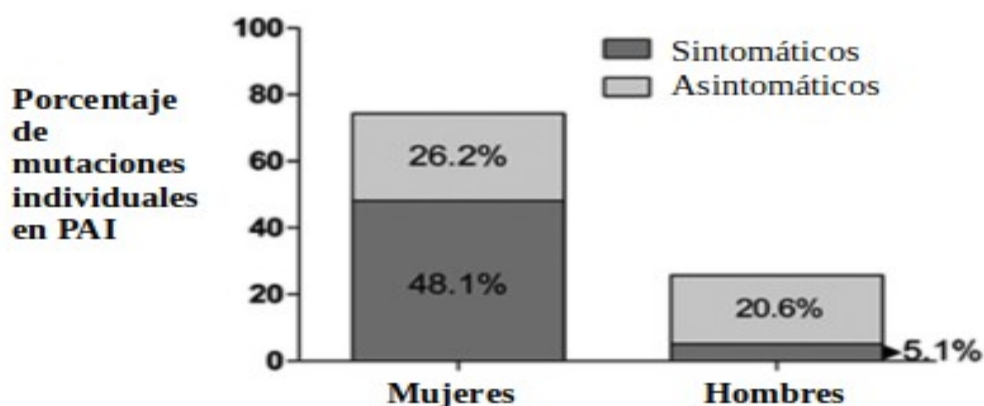


Figura 21. Distribución porcentual de individuos con PAI por sexo y por presentación clínica. Modificado de Martínez et al. (2021).

Entre las mutaciones detectadas se encontraron en mayor porcentaje las de cambio de aminoácidos, seguidas por deleciones, *splicing* e inserciones (Martínez, et al., 2021) (Figura 22).

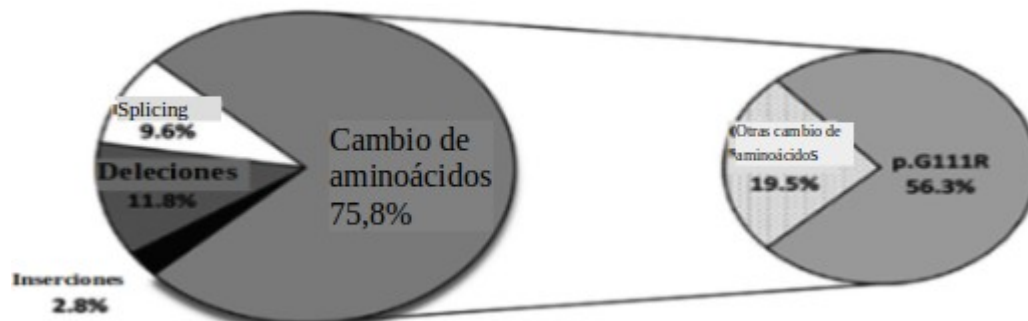


Figura 22. Tipos de mutaciones en *HMBS* en PAI, subgrupo de mutaciones de cambio de aminoácidos con la mutación p.G111R más frecuente en Argentina. Modificado de (Martínez et al. (2021)

En cuanto a otros genes que podrían influenciar en el desencadenamiento de la PAI, en la población argentina se estudió el rol de enzimas del sistema metabolizante de drogas de Fase I y II. En particular, se ha descripto que isoformas del CYP: CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 y CYP2C9 podrían tener un rol en la manifestación de esta enfermedad (Lavandera et al., 2006; Abou Assali et al., 201, 16, 18). Además, se evaluó la participación del sistema metabolizante de Fase II, analizando variantes del gen que codifica para la Glutation S-transferasa (GS), *GSTM1*, *GSTT1* y *GSTP1* (Pagnotta et al., 2020). En cuanto al rol de los transportadores tipo ABC (*ATP-binding cassette*), se investigaron las variantes de los genes *ABCB1* y *ABCG2* y se observaron diferencias significativas entre los grupos sintomático y latente indicando que la presencia de los alelos mutados de *ABCB1* constituiría un haplotipo de riesgo para el desencadenamiento de la PAI (Manrique Bojornez, 2019). Por el contrario, la variante *ABCG2* no estaría involucrada en la manifestación de la PAI, si bien se encontró una distribución genotípica diferente entre los grupos PAI y la cohorte control (Santillán et al., 2022).

4. Presentación de un Caso

Paciente femenino de 25 años con una hija de 2 años que concurrió a nosocomio en octubre de 2004 por dolores abdominales y problemas urinarios donde se le diagnosticó Infección Urinaria. La paciente evolucionó con vómitos para lo cual se la multimedicó, pero sin presentar mejoría alguna se la diagnosticó con Gastritis Aguda. Tras la medicación se observó empeoramiento clínico presentando: orina color púrpura, debilidad muscular en miembros inferiores, dolor abdominal/lumbar, muscular, cefaleas, parestesia, palpitaciones, astenia, anorexia, dieta hipocalórica.

La paciente además había sufrido una histerectomía con muy mala evolución post quirúrgica, con metrorragia y anteriormente utilizaba anticonceptivos orales aparentemente sin problemas. Tras estudios bioquímicos se la diagnosticó finalmente con PAI, pero falleció sin la posibilidad de detectar la mutación para dicha Porfiria.

En enero de 2009, su hermana de 17 años fue hospitalizada con deshidratación, temblores generalizados, disminución de la fuerza muscular, dolor neurogénico con componentes de delirio, neuropatía motora con episodios de cuadriparesia. Con el antecedente familiar, se pensó en Porfiria, confirmándose la PAI. La paciente padecía de Cloaca Anterior Corregida, por lo cual era tratada con cefalexina y loperamida (ambas permitidas en Porfirias agudas). Fue tratada para la PAI y evolucionó favorablemente.

En dicho año se realizó el estudio molecular y se detectó la mutación responsable de la PAI en esta familia: p.G111R. Esta mutación es la más frecuente en nuestro país, con una prevalencia del 55,7% de las familias estudiadas para la cual se ha descrito un efecto fundador (Cerbino, et al.,2015).

Se estudió en total 16 integrantes de esta familia: El propósito, su madre, su hija, 6 hermanos, 4 sobrinos y 3 tías maternas. Su hija no heredó la mutación familiar, mientras que su madre resultó ser la portadora de la Porfiria y aunque no presentaba síntomas, resultó ser PAI manifiesta, con valores levemente aumentados.

De los 15 familiares estudiados, además del propósito, 2 resultaron ser PAI manifiestos (18,8%), 5 PAI latentes (31,3%), mientras que 8 resultaron negativos para dicha mutación (50%) (Tabla 9), (Figura 23).

Tabla 10. Estudio de PAI en una familia argentina

Paciente	Año	Edad	Test PBG	ALA mg/24h	PBG mg/24h	PTO µg/24h	IPP	PBGD U/ml GR	Mutación
Propósito	2004	25	+	28,6	83,6	6400	3,08	37,61	ND
Madre	2004	44	+	2,3	5,2	915	1,93	42,73	Si
Hermana1	2009	17	+	3,9	44,8	920	2,04	42,54	Si
Hija	2009	7	-	0,9	0,8	35	1,00	78,83	No
Hermana2	2009	19	-	0,9	0,8	22	1,10	68,86	No
Hermana3	2009	16	-	0,7	0,7	80	1,10	71,31	Latente
Hermana4	2009	10	-	0,8	1,1	30	1,00	73,26	Latente
Hermana5	2009	28	-	1,8	1,8	138	1,14	80,74	Latente
Hijo5	2009	4	-	0,6	0,5	30	1,10	63,78	No
Tía1	2009	50	-	1,1	1,0	39	1,00	76,56	No
Tía2	2009	47	-	1,2	1,1	126	1,00	77,55	No
Tía3	2009	37	-	1,0	1,1	131	1,10	78,55	No
Hermano6	2018	23	-	1,2	1,1	65	1,00	74,93	Latente
Sobrino6	2018	7	-	1,1	1,2	45	1,05	73,66	Latente
Sobrino5	2018	9	-	1,2	1,0	38	1,10	69,78	No
Sobrino4	2018	11	-	1,3	1,1	42	1,00	71,12	No

ND: No determinado. IPP: Índice de porfirinas plasmáticas

Valores Normales:

ALA ≤ 4 mg / 24 h, PBG ≤ 2 mg / 24 h, PTO = 20 - 250 µg/24 h, IPP ≤ 1,30

PBGD: Femenino = 81,51 ± 11,96 U/ml GR

Masculino = 73,13 ± 13,62 U/ml GR

Mutación p.G111R

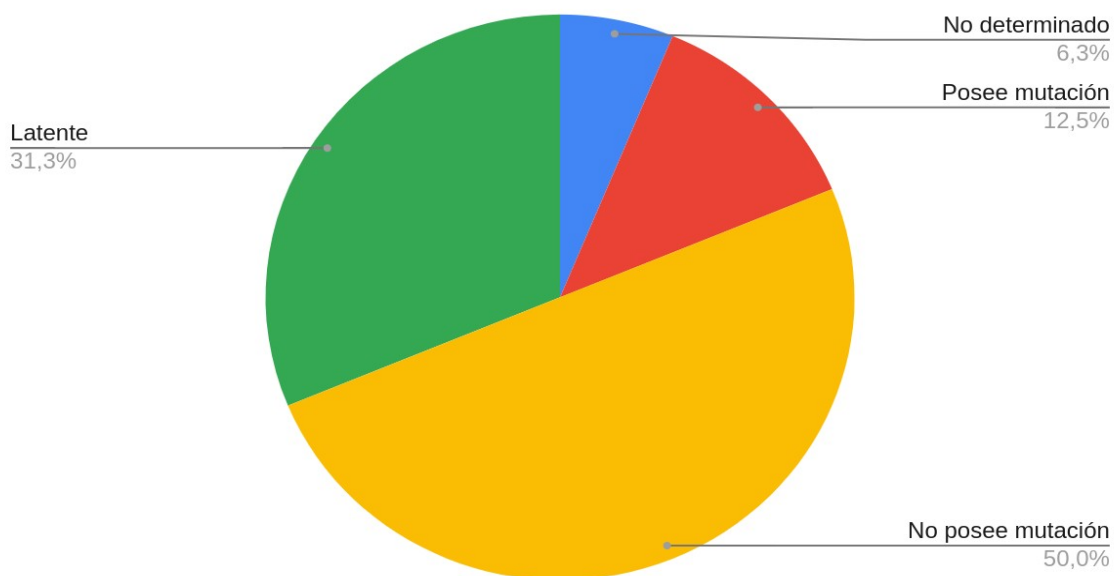


Figura 23. Gráfico de representación de la mutación p.G111R en la familia estudiada

Los familiares diagnosticados con PAI latente continúan siendo latentes y realizan el control urinario anualmente. Los pacientes sintomáticos también se controlan anualmente, siempre que no presenten síntomas compatibles con un ataque agudo.

El diagnóstico bioquímico de las Porfirias es necesario tanto para el tratamiento adecuado del paciente como para realizar el estudio molecular que permite identificar las mutaciones en el gen que codifica la enzima deficiente en cada Porfiria confirmando el diagnóstico y permitiendo prevenir su desencadenamiento en los portadores latentes mediante el asesoramiento médico.

5. Conclusión

En conjunto, las Porfirias continúan siendo subdiagnosticadas dado que los síntomas son insuficientes para un diagnóstico certero y las manifestaciones clínicas no son patognomónicas ni específicas, es por ello que si se tiene la sospecha clínica se debe primeramente descartar todo tipo de enfermedad con clínica similar. Luego como segundo paso se debe recurrir al análisis bioquímico de orina, sangre y materia fecal, como así también al estudio genético molecular ya que en ocasiones tampoco es suficiente para el diagnóstico diferencial debido a la superposición de los parámetros de laboratorio en los distintos tipos de Porfiria, aquí entra en juego la importancia de un especialista en el campo de Porfirias más un estudio profundo y la correlación de resultados con las manifestaciones clínicas de los pacientes.

Cabe destacar la importancia del conocimiento de los factores desencadenantes de ataques agudos en las Porfirias tales como ayuno prolongado, hormonas del ciclo menstrual, embarazo, estrés emocional, infecciones, hipertermia, abuso de alcohol, tabaco y drogas ilícitas así también como el uso de drogas no permitidas para diferentes Porfirias, es decir porfirinogénicas, que gracias a extensos estudios, al poder de la comunicación y difusión existen múltiples sitios web con extensas listas de drogas seguras y no seguras, para utilizarse en pacientes con Porfiria, sean sintomáticos, asintomáticos o portadores latentes.

La PAI se encuentra ubicada dentro de Porfirias hepáticas agudas presentando generalmente una tríada clínica de: dolor abdominal, hiponatremia y síntomas neurológicos, sin manifestaciones dermatológicas. Se presenta más en mujeres que en hombres y sobre todo en mujeres en edad fértil en un 80 a 90%. Es una enfermedad poco frecuente, con mayor prevalencia en el norte de Europa, con una muy baja penetrancia a nivel global y de herencia autosómica dominante.

Las manifestaciones clínicas de PAI se deben a un defecto enzimático de HMBS llevando a una deficiencia de su actividad (menor a 50%), más la suma de factores ambientales adquiridos

o genéticos que conducen a la acumulación de intermediarios en la ruta biosintética del hemo siendo PBG y sobre todo ALA los responsables de los ataques agudos con la clínica neurovisceral.

Gracias al avance tecnológico cada vez es mayor la posibilidad de mejorar la calidad de vida a personas con Porfiria logrando disminuir no sólo la duración sino también la cantidad de ataques agudos por año, ya sea con solución concentrada de glucosa, hemina, análogos hormonales en mujeres, trasplantes hepatorenales y con nuevas terapias con vectores para dirigir un gen normal que codifique para HMBS al hepatocito, con ARN de interferencia uniéndose específicamente a receptores hepáticos, moléculas chaperonas, enzima humana recombinante de HMBS e incluso el uso de un ARNm que codifican para HMBS envuelto en nanopartículas lipídicas que son endocitadas por hepatocitos.

En la actualidad se conocen más de 500 mutaciones para *HMBS*, si bien la PAI es de carácter heterogéneo se han detectado mutaciones puntuales con frecuencia elevada en distintas poblaciones, por ejemplo se detectó en nuestro país que la mutación más frecuente resultó ser c.331 G>A, que consiste en el cambio puntual del aminoácido arginina por glicina en la posición 111, p.G111R. Teniendo en cuenta lo referido es de vital importancia la realización de un screening o tamizaje molecular familiar con el objetivo de identificar portadores presintomáticos de familias ya diagnosticadas con PAI para poder mejorar la calidad de vida de los mismos evitando el desencadenamiento de la Porfiria o de futuros ataques agudos y prevenir la manifestación de la enfermedad junto con posibles complicaciones hepáticas y renales.

Aún se sigue estudiando si las nuevas mutaciones detectadas a nivel global poseen algún tipo de ancestro en común, al igual que si existe algún tipo de relación entre el tipo de mutación con la clínica manifiesta más la adición de los factores ambientales y genéticos, mientras que persiste a su vez el avance en el tratamiento con el fin de lograr una mejor calidad de vida en pacientes sintomáticos y prevenir futuros ataques o el desencadenamiento en portadores latentes. Incluso el poder implementar un consejo genético para el estudio de portación de mutaciones en el caso de futura paternidad

6. Bibliografía

ABOU ASSALI, Lubna, [et al.] Study of the relationship between variants of cyp2c9 enzyme and acute intermittent porphyria manifestation. 2019.

AGARWAL, Sagar, [et al.] Normal reference ranges for urinary δ aminolevulinic acid and porphobilinogen levels. *JIMD reports*, 2021, vol. 57, no 1, p. 85-93.

ALVARES, Alvito P., [et al.] Lead intoxication: Effects on cytochrome P 450 mediated hepatic oxidations. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1976, vol. 19, no 2, p. 183-190.

ANDERSON, Karl E. Acute hepatic porphyrias: current diagnosis & management. *Molecular genetics and metabolism*, 2019, vol. 128, no 3, p. 219-227.

BALWANI, Manisha, [et al.] Acute hepatic porphyrias: recommendations for evaluation and long term management. *Hepatology*, 2017, vol. 66, no 4, p. 1314-1322.

BARUPALA, Dulmini P., [et al.] Synthesis, delivery and regulation of eukaryotic heme and Fe-S cluster cofactors. *Archives of biochemistry and biophysics*, 2016, vol. 592, p. 60-75.

BESUR, Siddesh, [et al.] Clinically important features of porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Metabolites*, 2014, vol. 4, no 4, p. 977-1006.

BISSELL, D. Montgomery; WANG, Bruce. Acute hepatic porphyria. *Journal of clinical and translational hepatology*, 2015, vol. 3, no 1, p. 17.

BONKOVSKY, Herbert L.; BARNARD, Graham F. The Porphyrias. *Current treatment options in gastroenterology*, 2000, vol. 3, no 6, p. 487-500.

BONKOVSKY, Herbert L.; DIXON, Natalia; RUDNICK, Sean. Pathogenesis and clinical features of the acute hepatic porphyrias (AHPs). *Molecular genetics and metabolism*, 2019, vol. 128, no 3, p. 213-218.

BRYANT, Donald A.; HUNTER, C. Neil; WARREN, Martin J. Biosynthesis of the modified tetrapyrroles—the pigments of life. *Journal of Biological Chemistry*, 2020, vol. 295, no 20, p. 6888-6925.

BUSTAD, Helene J., [et al.] Acute intermittent porphyria: an overview of therapy developments and future perspectives focusing on stabilisation of HMBS and proteostasis regulators. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, no 2, p. 675.

CERBINO, Gabriela Nora, [et al.] Acute intermittent porphyria in Argentina: an update. *Biomed Res Int*, 2015, vol. 2015, p. 946387.

CHIABRANDO, Deborah, [et al.] Heme in pathophysiology: a matter of scavenging, metabolism and trafficking across cell membranes. *Frontiers in pharmacology*, 2014, vol. 5, p. 61.

DAILEY, Harry A.; MEISSNER, Peter N. Erythroid heme biosynthesis and its disorders. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2013, vol. 3, no 4.

DE SOUZA, Paulo Victor Sgobbi, [et al.] Acute hepatic porphyria: pathophysiological basis of neuromuscular manifestations. *Frontiers in Neuroscience*, 2021, vol. 15, p. 715523.

DONEGAN, Rebecca K., [et al.] Handling heme: The mechanisms underlying the movement of heme within and between cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 2019, vol. 133, p. 88-100.

FAN, Tingting; GRIMM, Bernhard; LAYER, Gunhild. Porphyrin and heme synthesis. *Advances in botanical research*, 2019, vol. 91, p. 89-131.

FUJIWARA, Tohru, [et al.] Biology of heme in mammalian erythroid cells and related disorders. *BioMed research international*, 2015, vol. 2015.

FUJIWARA, Tohru; HARIGAE, Hideo. Molecular pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. *Free Radical Biology and Medicine*, 2019, vol. 133, p. 179-185.

FUKUDA, Yu, [et al.] The severity of hereditary porphyria is modulated by the porphyrin exporter and Lan antigen ABCB6. *Nature communications*, 2016, vol. 7, no 1, p. 12353.

GRANATA, Francesca, [et al.] Molecular characterization, by digital PCR analysis of four HMBS gene mutations affecting the ubiquitous isoform of Porphobilinogen Deaminase (PBGD) in patients with Acute Intermittent Porphyria (AIP). *Molecular Genetics and Metabolism*, 2018, vol. 125, no 3, p. 295-301.

HELMS, Christine C.; GLADWIN, Mark T.; KIM-SHAPIRO, Daniel B. Erythrocytes and vascular function: oxygen and nitric oxide. *Frontiers in physiology*, 2018, vol. 9, p. 125.

JARAMILLO-CALLE, Daniel A. El grupo hemo y la ácido aminolevulínico sintasa 1 en la fisiopatología de los ataques agudos de porfiria. *Revista del Laboratorio Clínico*, 2017, vol. 10, no 3, p. 162-170.

JIANG, Lei, [et al.] Systemic messenger RNA as an etiological treatment for acute intermittent porphyria. *Nature medicine*, 2018, vol. 24, no 12, p. 1899-1909.

KARIM, Zoubida, [et al.] Porphyrins: a 2015 update. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 2015, vol. 39, no 4, p. 412-425.

KIENING, Martin; LANGE, Norbert. A recap of heme metabolism towards understanding protoporphyrin IX selectivity in cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, no 14, p. 7974.

KUBOTA, Yoshiko, [et al.] Novel mechanisms for heme-dependent degradation of ALAS1 protein as a component of negative feedback regulation of heme biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*, 2016, vol. 291, no 39, p. 20516-20529.

LAVANDERA, Jimena V., [et al.] CYP2D6 polymorphisms in patients with porphyrias. *Molecular Medicine*, 2006, vol. 12, p. 259-263.

LAZARETH, Hélène, [et al.] Kidney transplantation improves the clinical outcomes of Acute Intermittent Porphyria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2020, vol. 131, no 1-2, p. 259-266.

LENGLET, Hugo, [et al.] From a dominant to an oligogenic model of inheritance with environmental modifiers in acute intermittent porphyria. *Human molecular genetics*, 2018, vol. 27, no 7, p. 1164-1173.

LIAO, Ruiqi; BRESNICK, Emery H. Heme as a differentiation-regulatory transcriptional cofactor. *International journal of hematology*, 2022, vol. 116, no 2, p. 174-181.

LINENBERGER, Michael; FERTRIN, Kleber Y. Updates on the diagnosis and management of the most common hereditary porphyrias: AIP and EPP. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2020, vol. 2020, no 1, p. 400-410.

MAIO, Nunziata, [et al.] Dimeric ferrochelatase bridges ABCB7 and ABCB10 homodimers in an architecturally defined molecular complex required for heme biosynthesis. *Haematologica*, 2019, vol. 104, no 9, p. 1756.

MAITRA, Dhiman, [et al.] Porphyrin-induced protein oxidation and aggregation as a mechanism of porphyria-associated cell injury. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2019, vol. 8, no 4, p. 535-548.

MAITRA, Dhiman, [et al.] Oxygen and conformation dependent protein oxidation and aggregation by porphyrins in hepatocytes and light-exposed cells. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2019, vol. 8, no 4, p. 659-682. e1.

MANCEAU, Hana; GOUYA, Laurent; PUY, Hervé. Acute hepatic and erythropoietic porphyrias: from ALA synthases 1 and 2 to new molecular bases and treatments. *Current opinion in hematology*, 2017, vol. 24, no 3, p. 198-207.

MARTINEZ, María del Carmen, [et al.] Clinical, biochemical, and genetic characterization of acute hepatic porphyrias in a cohort of Argentine patients. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2021, vol. 9, no 5, p. e1059.

MATEOS, Juan José Nava, [et al.] The power of the Hoesch test. *Journal of Negative and No Positive Results: JONNPR*, 2016, vol. 1, no 1, p. 13-18.

MERCURIO, Sonia, [et al.] The heme exporter Flvcr1 regulates expansion and differentiation of committed erythroid progenitors by controlling intracellular heme accumulation. *haematologica*, 2015, vol. 100, no 6, p. 720.

MUSCHALEK, Wiebke, [et al.] Die Porphyrinen. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2022, vol. 20, no 3, p. 316-333.

O'MALLEY, Ronan, [et al.] Porphyria: often discussed but too often missed. *Practical neurology*, 2018, vol. 18, no 5, p. 352-358.

PAGNOTTA, P. [et al.] Variantes genéticas en *ABCB1* y *GST*: Implicancia en el desencadenamiento de la Porfiria Aguda Intermitente. 2020. *J. Basic Appl. Genetics Vol XXXI Suppl. (1)*: 85.

PALLET, Nicolas, [et al.] Porphyria and kidney diseases. *Clinical kidney journal*, 2018, vol. 11, no 2, p. 191-197.

PEOCH, Katell, [et al.] Regulation and tissue-specific expression of δ -aminolevulinic acid synthases in non-syndromic sideroblastic anemias and porphyrias. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2019, vol. 128, no 3, p. 190-197.

PHILLIPS, John D. Heme biosynthesis and the porphyrias. *Molecular genetics and metabolism*, 2019, vol. 128, no 3, p. 164-177.

PISCHIK, E.; KAUPPINEN, R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet*. 2015; 8: 201–14.

POLI, Antoine, [et al.] Iron, heme synthesis and erythropoietic porphyrias: a complex interplay. *Metabolites*, 2021, vol. 11, no 12, p. 798.

PONKA, Prem, [et al.] Do mammalian cells really need to export and import heme?. *Trends in biochemical sciences*, 2017, vol. 42, no 5, p. 395-406.

PRAKASH, Chandra, [et al.] Nuclear receptors in drug metabolism, drug response and drug interactions. *Nuclear receptor research*, 2015, vol. 2.

RAMANUJAM, Vaithamanithi Mudumbai Sadagopa; ANDERSON, Karl Elmo. Porphyria diagnostics—part 1: a brief overview of the porphyrias. *Current protocols in human genetics*, 2015, vol. 86, no 1, p. 17.20. 1-17.20. 26.

RICCI, Andrea, [et al.] Mechanisms of neuronal damage in acute hepatic porphyrias. *Diagnostics*, 2021, vol. 11, no 12, p. 2205.

ROSSETTI, María Victoria, [et al.] Metabolismo del Hemo: Las dos caras de los efectos de la acumulación de precursores y porfirinas. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 2016, vol. 50, no 4, p. 547-573.

SACHAR, Madhav; ANDERSON, Karl E.; MA, Xiaochao. Protoporphyrin IX: the good, the bad, and the ugly. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2016, vol. 356, no 2, p. 267-275.

SANTILLÁN, T. [et al.] Acute Intermittent Porphyria: Involvement of ABCG2 transporter variants.(2022) *Medicina Vol 82, Supl. V*, p 130, Res. 152

SAWICKI, Konrad Teodor; CHANG, Hsiang Chun; ARDEHALI, Hossein. Role of heme in cardiovascular physiology and disease. *Journal of the American Heart Association*, 2015, vol. 4, no 1, p. e001138.

SCHMITT, Caroline, [et al.] Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. *Journal of internal medicine*, 2018, vol. 284, no 1, p. 78-91.

SEGUIN, Alexandra, [et al.] Reductions in the mitochondrial ABC transporter Abcb10 affect the transcriptional profile of heme biosynthesis genes. *Journal of Biological Chemistry*, 2017, vol. 292, no 39, p. 16284-16299.

SPIRITOS, Zachary, [et al.] Acute intermittent porphyria: current perspectives and case presentation. *therapeutics and clinical risk management*, 2019, p. 1443-1451.

STEIN, Penelope E.; BADMINTON, Michael N.; REES, David C. Update review of the acute porphyrias. *British journal of haematology*, 2017, vol. 176, no 4, p. 527-538.

STÖLZEL, Ulrich; DOSS, Manfred O.; SCHUPPAN, Detlef. Clinical guide and update on porphyrias. *Gastroenterology*, 2019, vol. 157, no 2, p. 365-381. e4.

SZLENDAK, Urszula; BYKOWSKA, Ksenia; LIPNIACKA, Agnieszka. Clinical, biochemical and molecular characteristics of the main types of porphyria. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*, 2016, vol. 25, no 2, p. 361-368.

VASSILIOU, Daphne; SARDH, Eliane. Homocysteine elevation in givosiran treatment: suggested ALAS1 siRNA effect on cystathionine beta synthase. *Journal of Internal Medicine*, 2021, vol. 290, no 4, p. 928-930.

VILLAVICENCIO-QUEIJEIRO, Alexa. La mitocondria como fábrica de cofactores: biosíntesis de grupo hemo, centros Fe-S y nucleótidos de flavina (FMN/FAD). *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 2012, vol. 15, no 2, p. 116-132.

WANG, Bruce, [et al.] Acute hepatic porphyrias: review and recent progress. *Hepatology communications*, 2019, vol. 3, no 2, p. 193-206.

WOOLF, Jacqueline, [et al.] Best practice guidelines on first-line laboratory testing for porphyria. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2017, vol. 54, no 2, p. 188-198.

YASUDA, Makiko; CHEN, Brenden; DESNICK, Robert J. Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. *Molecular genetics and metabolism*, 2019, vol. 128, no 3, p. 320-331.

YIEN, Yvette Y., [et al.] TMEM14C is required for erythroid mitochondrial heme metabolism. *The Journal of clinical investigation*, 2014, vol. 124, no 10, p. 4294-4304.

YIEN, Yvette Y.; RINGEL, Alessa R.; PAW, Barry H. Mitochondrial transport of protoporphyrinogen IX in erythroid cells. *Oncotarget*, 2015, vol. 6, no 25, p. 20742.

Libros consultado:

SANS-SABRAFEN, Jordi; RAEBEL, C. Besses; CORRONS, JL Vives. *Hematología clínica*. Elsevier, 2007.

Tesis consultadas:

BUENDÍA MARTÍNEZ, Juan Francisco, et al. La Porfiria Aguda Intermitente en la Región de Murcia: fenotipo clínico-bioquímico y calidad de vida. 2019.

GORDILLO, Diego Miguel. *Rol de las isoenzimas del Citocromo P450 en el desencadenamiento y la severidad de la Porfiria Cutánea Tardía*. 2019. Tesis Doctoral. Universidad de Buenos Aires.

MANRIQUE Bojórquez, N. Polimorfismos del gen de resistencia a multidroga *ABCB1* en familias con Porfiria Aguda Intermitente, 2019, Tesis de Maestría en Biología Molecular Médica, FFyB, UBA.