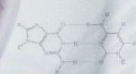
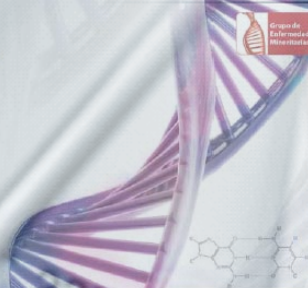




# Manifestaciones clínicas de los errores innatos del metabolismo (EIM) en adultos



III Reunión de Enfermedades Minoritarias

14 de Junio de 2013  
Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza  
- Salón Antonio Millastre -



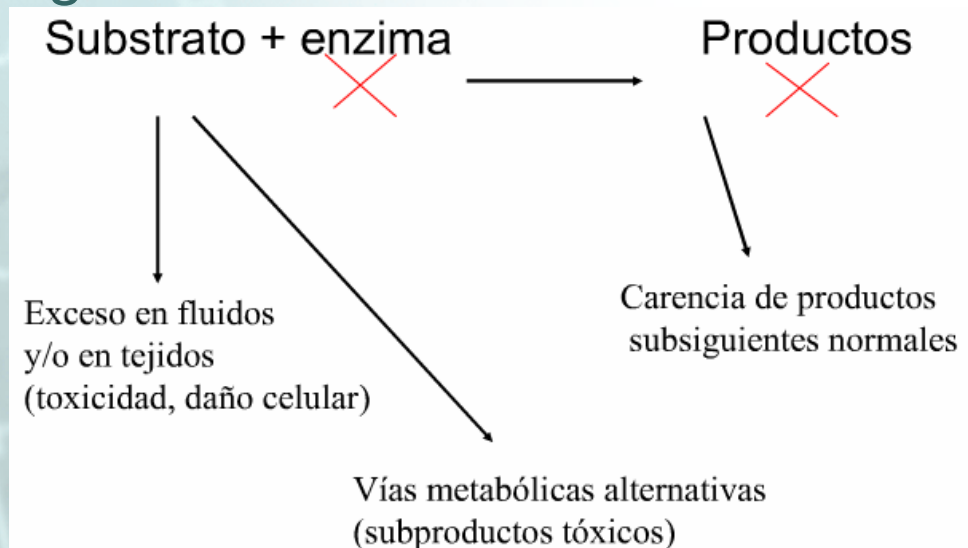
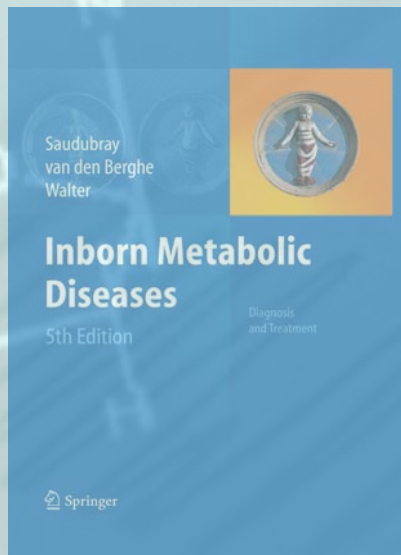
*JOSE SALVADOR GARCIA MORILLO*  
*UNIDAD DE ENFERMEDADES MINORITARIAS*  
*SERVICIO DE MEDICINA INTERNA. HU VIRGEN DEL*  
*ROCIO*  
*SEVILLA*

**¿QUE SINTOMAS y SIGNOS  
ORIENTAN A PENSAR EN EL  
DIAGNOSTICO DE UNA  
METABOLOPATIA EN EL ADULTO?**

# EIM EN ADULTO. DEFINICION

Enfermedades genéticas basadas en una alteración de una proteína o de una enzima que hacen que un proceso metabólico quede bloqueado.

Incidencia individual baja, uno de cada 800 RN vivos nace con un EIM y 50% de ellos desarrollan enfermedad en el periodo neonatal. Pero globalmente son numerosos.



# EIC adulto. Epidemiología

## SITUACION ACTUAL

*La epidemiología es desconocida.*

- *La mayoría de los EIM son autosómicos recesivos, pero la escasa descendencia en los países desarrollados hace que se presenten como casos aislados.*
- *Pubmed: cada vez más en adultos. Búsqueda: Results: 1 to 20 of 2978*

## SITUACION FUTURA

- *Mejoría de conocimiento.*
- *Considerar ECM en paralelo en adultos con sintomatología sobre todo neurológica que permanecen inexplicada.*
- *Revisar cuidadosamente los resultados de las necropsias.*
- *Conciencia de tratamiento (intoxicación)*
- *Obtener ayuda de centros especializados.*

**Mensaje para llevar a casa: TENER CONCIENCIA QUE LOS ECM SE PUEDEN PRESENTAR A CUALQUIER EDAD.**

# Clasificación Fisiopatología. Correlación con la clínica

- \*\*Se conocen más de 500 errores congénitos del metabolismo hoy en día.**
- \*\*Poco frecuentes (1/600), con alta morbi-mortalidad**
- \*\*Puede verse afectado:**
  - Enzima
  - Hormona
  - Receptor
  - Transportador
  - Elemento estructural
- \*\*Vias metabólicas involucradas:**
  - Proteínas
  - Carbohidratos
  - Lípidos

## Types of inborn errors of metabolism

### Disorders of intermediary metabolism

- Amino acid metabolism and transport
- Fatty acid oxidation and ketogenesis
- Carbohydrate metabolism and transport
- Vitamin-related (cobalamin, folate)
- Peptide metabolism
- Mineral metabolism
- Mitochondrial energy metabolism

### Disorders of biosynthesis and breakdown of complex molecules

- Purine and pyrimidine metabolism
- Lysosomal storage
- Peroxisomes
- Isoprenoid and sterol metabolism
- Bile acid and heme metabolism
- Glycosylation
- Lipoprotein metabolism

### Disorders of neurotransmitter metabolism

- Glycine and serine metabolism
- Pterin and biogenic amine metabolism
- Gamma-aminobutyrate metabolism
- Other (eg, pyridoxine-dependent or folinic acid-dependent seizures, sulfite oxidase deficiency)

Source: Hoffman GF, Nyhan WL, Zschocke J, et al. *Inherited metabolic diseases*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002.

# ECM. FISIOPATOLOGIA

- *ECM se pueden manifestar de 2 maneras:*

*1. Enfermedades que involucran un solo órgano o sistema  
(CARDIOPATIA, HEPATOMEGALIA, LUXACION CRISTALINO,..)*

*2. Enfermedades en las cuales el defecto bioquímico de base, afecta un paso metabólico común de múltiples células u órganos o afecta a un órgano que involucra reacciones sistémicas y humorales.*

- *Alteración metabolismo de moléculas complejas  
(deposito)*
- *Alteración del metabolismo intermedio  
(intoxicación)*
- *Defectos de la producción de energía*



## PRESENTACION CLINICA

**Síntomas Precoces**  
**Ataques recurrentes**  
**Enfermedad crónica y  
progresiva**

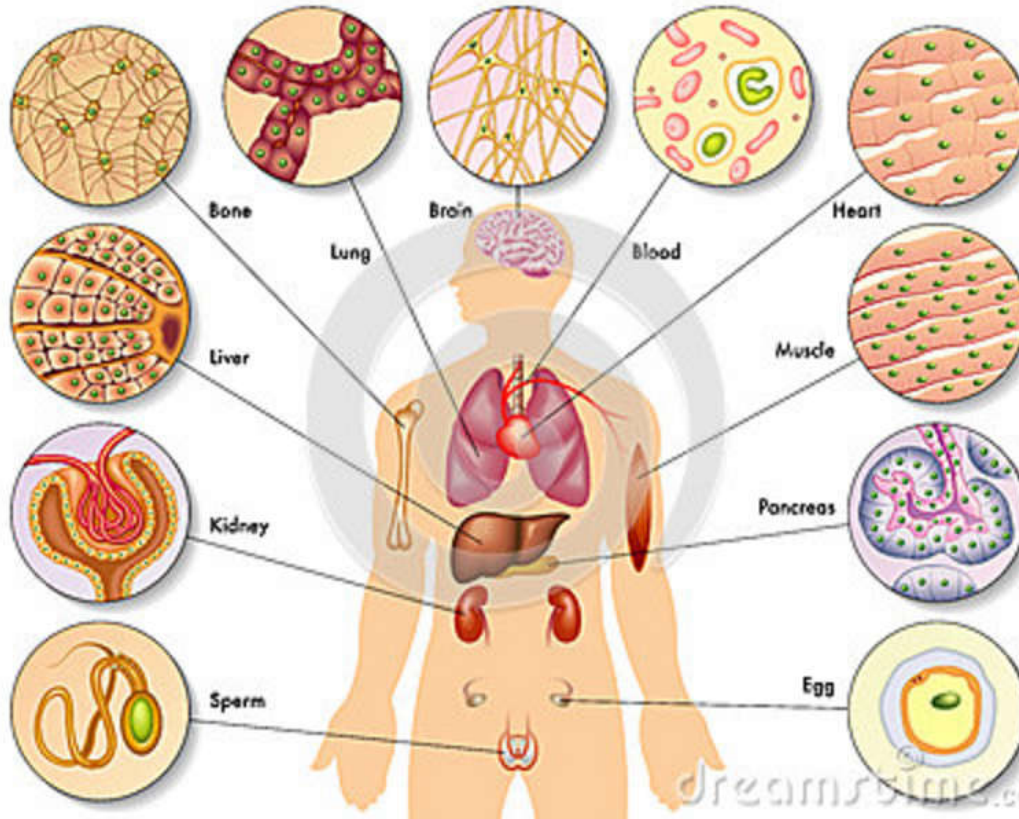
Demencia, Epilepsia, PSQ,  
trastornos del movimiento,  
Encefalopatía aguda, Ictus

Miocardiopatía  
Alteraciones  
eléctricas

Anemia,  
Trombopenia  
Hemolisis

Hepatomegalia  
Hepatitis aguda.  
Insuficiencia  
hepática  
Alt biliares

Alt. orina  
Proteinuria



Miopatía  
Intolerancia  
al ejercicio.  
Síntomas  
ATP  
Insuf resp.

Oseas,  
Malf. esqueléticas  
Infiltración  
medula

- AFECTACION NEUROLOGICA/cardiaca/hepática
  - URGENCIA VITAL. Crisis Metabólicas
  - ENFERMEDAD TRATABLE.





# ECM ADULTO.FORMAS DE PRESENTACION

## AGUDA-RECURRENTE

Depresión neurológica y cuadro tóxico general

- Acidosis, deshidratación: acidemias orgánicas
- Hiperamonemia: trastornos del ciclo de la urea
- Disfunción hepática, hipoglucemia: trast.  $\beta$  –oxidación
  - Olor peculiar: leucinosis

## CRÓNICO-PROGRESIVA

Retraso mental, epilepsia: fenilcetonuria, dependencia B6 biotina,  
Tesarismosis: lisosomiales, glucogenosis, Wilson,  
hipercolesterol...

# EG Tipo 1 Presentación clínica

## Modelo de Desorden multisistémico

Los pacientes con GD1 puede presentar cualquiera de estos síntomas. Algunos pueden ser graves y otros están completamente ausentes

### Síntomas Generales:

- Fatiga
- Fácil aparición hematomas/Hemorragias
- Menorragia
- Disminución del apetito
- Dolor abdominal

Dolor óseo (63%)  
Crisis óseas (33%)

Hepatomegalia (79%)  
Esplenomegalia (87%)

Anemia (64%)  
Trombocitopenia (56%)

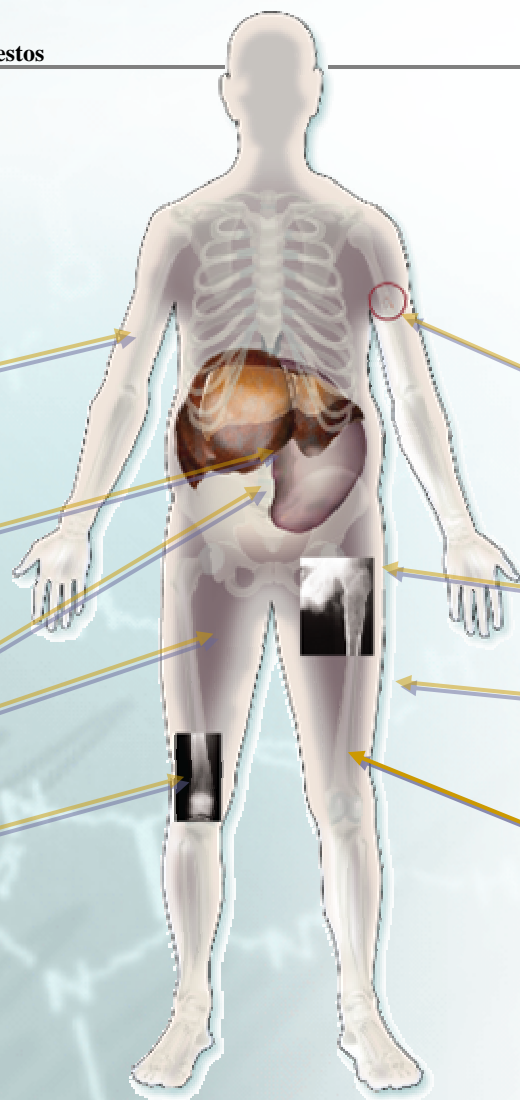
Deformidad en matriz de Erlenmeyer (46%)

Fracturas patológicas (15%)

Colapso articular (8%)

Osteonecrosis (25%)  
Osteopenia (42%)

Infiltración Médula ósea (40%)



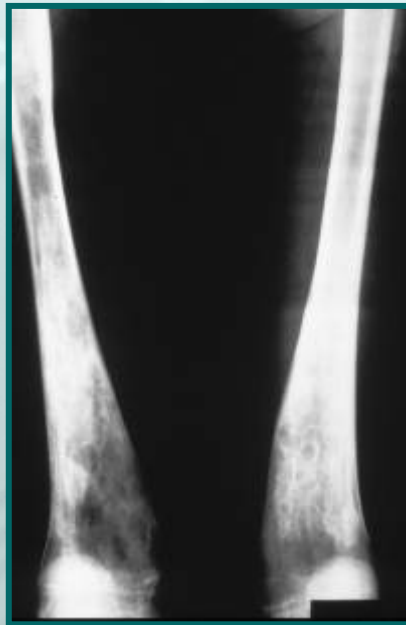


# Enf. Gaucher. Patología ósea puede ser irreversible

- Las manifestaciones relacionadas con la enfermedad de Gaucher son progresivas.
- La necrosis del tejido esquelético es irreversible y puede conducir a la desaparición de la articulación
- La desmineralización puede conducir al desarrollo de osteopenia / osteoporosis y fracturas patológicas
  - La prevención es clave para evitar las graves consecuencias de la patología ósea



Demineralización y  
**osteonecrosis** - Femur



**Infiltración Médula Ósea**  
Y deformidad en matraz de Erlenmeyer  
- Femur



Demineralización y  
**osteonecrosis** - Húmero



**Fractura Patológica**  
Húmero

**Afectación Clínica**

# Organomegalias

(pensar en enfermedades de depósito).

---

## HEPATOMEGALIA

### Si hipoglucemia:

Glycogen storage diseases  
(GSD)

### Si fallo hepatico

- Galactosemia
- Hemochromatosis
- Wilson Disease

## HEPATO- ESPLENOMEGALIA

- Glycogen storage diseases (GSD)
  - Lysosomal storage diseases (Gaucher, Niemann-Pick)
    - Galactosemia
- Peroxisomal disorders
- Bile acid disorders
- Acid lipase deficiency (Wolman disease/cholesterol ester storage disorder)

# EPILEPSIA COMO FORMA DE PRESENTACION

Paciente con epilepsia confirmada (clínica y electrofisiología)

Sospechar ECM cuando: (1) el síndrome epiléptico no se corresponde con ninguno conocido (2) epilepsia mioclónica progresiva (3) asociación con otros signos neurológicos, retraso mental inexplicable u alteración en otros órganos (4) historia familiar sugestiva (5) convulsiones relacionadas con las horas de las comidas (6) ineficacia o empeoramiento con el tratamiento anticonvulsivo (7) estatus epiléptico inexplicable (8) alteraciones en la neuroimagen con espectroscopia (9) actividad eléctrica lenta o respuesta a la fotoestimulación a bajas frecuencias

Examen clínico completo, pruebas

**Epilepsia mioclónica progresiva:**  
- ceroidolipofuscinosis  
- sialidosis tipo I  
- enfermedad de Gaucher tipo III  
- MERRF

**Otros tipos de epilepsia:**  
Con retraso mental:  
Déficit de creatina  
Déficit SSADH  
Déficit de GLUT1  
Sin retraso mental:  
Porfirias  
Enf. de Wilson  
Enf. mitocondriales  
Tr. ciclo de la urea

**Otras enfermedades:**  
- Enf. de Unverricht-Lundborg  
- DRPLA  
- Enf. de Huntington  
- Enf. de Creutzfeldt-Jakob

Enfermedades metabólicas de aparición en la edad adulta.

A. García Ribes<sup>1</sup>, M.J. Martínez González<sup>1</sup>, A. García Cazorla<sup>2</sup>

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de ECM con epilepsia como forma de presentación.

# MANIFESTACIONES PSIQUIATRICAS.

Pensar en ECM: tóxicos, drogas, enfermedades inmunomediadas u hormonales.

- Síntomas “atípicos” de Psicosis convencional.

- Alucinaciones visuales, catatonia, fluctuación conciencia, sint neurológicos agudos, que no respondan a tratamiento convencional.

Bonnot. Orphan Academy

| <i>TRASTORNO</i>                 | <i>Signos Clínicos</i>                                    | <i>Contexto</i>                     | <i>Examen ocular</i>               | <i>Biomarcador</i>                                |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| <b>WILSON</b>                    | Temblor Distonia<br>Disartria                             |                                     | Anillo Kayser-<br>Flecher          | Ceruloplasmina                                    |
| <b>TCUREA</b>                    | Confusión,<br>náuseas-vómitos                             | Dieta hiperproteica<br>Post-Cirugía |                                    | Amoniemia   |
| <b>HOMOCISTEIN<br/>A</b>         | Tromboembolismo<br>Fenotipo Marfan.<br>Signos cerebelosos | Dieta hiperproteica<br>Postcirugía  | Miopatía severa<br>Ectopia lentis  | Homocisteinemia<br>Hipermetioninemia              |
| <b>NIEMANNPICK<br/>C</b>         | Distonia con ataxia<br>Esplenomegalia                     | Lenta progresión                    | Parálisis de la<br>mirada vertical | Biopsia de<br>piel. Test de<br>Filipina. NPC1 y 2 |
| Xantomatosis<br>cerebrotendinosa | Diarrea crónica<br>Parálisis espástica                    |                                     | Cataratas juvenil                  | Colesterol  |
| <b>PORFIRIA</b>                  | Orinas oscuras.<br>Dolor Abdom                            | Crisis agudas                       |                                    | PBG en orina                                      |

# Cuando sospechar NP tipo C

FIGURA 3. EL ÍNDICE DE SOSPECHA: LOS SÍNTOMAS SE PUNTÚAN DE ACUERDO CON SU ASOCIACIÓN RELATIVA CON EL DIAGNÓSTICO DE NP-C POSITIVO. LA COMBINACIÓN DE SÍNTOMAS Y LOS ANTECEDENTES FAMILIARES DEL PACIENTE PROPORCIONAN JUNTOS LA PUNTUACIÓN DE PREDICCIÓN.

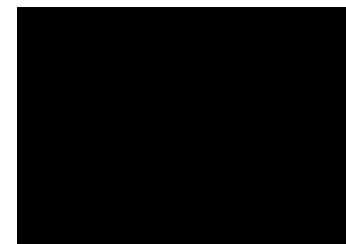
[http://www.niemannpickc.com/filmer/vertical\\_glaze.mov](http://www.niemannpickc.com/filmer/vertical_glaze.mov)

|  | VISCERAL   | NEUROLÓGICA   | PSIQUIÁTRICA  |
|--|--|---|---|
| <b>MUY RELEVANTE</b><br>40 puntos / ítem |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSMV*</li> <li>• Cataplexia gelástica</li> </ul>   |   |
| <b>RELEVANTE</b><br>20 puntos / ítem     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colestasis neonatal o ictericia neonatal prolongada idiopática <input type="checkbox"/></li> <li>• Esplenomegalia aislada no filiada (histórica ± actual) con o sin hepatomegalia <input type="checkbox"/></li> </ul> |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioro cognitivo presenil o demencia <input type="checkbox"/></li> </ul>  |
| <b>MODERADO</b><br>10 puntos / ítem      |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxia, torpeza o caídas frecuentes <input type="checkbox"/></li> <li>• Disartria y/o disfagia <input type="checkbox"/></li> <li>• Distonía <input type="checkbox"/></li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas psicóticos <input type="checkbox"/></li> </ul>  |
| <b>DÉBIL</b><br>5 puntos / ítem          |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Espasticidad progresiva / adquirida <input type="checkbox"/></li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas de resistencia al tratamiento psiquiátrico <input type="checkbox"/></li> <li>• Otros trastornos psiquiátricos <input type="checkbox"/></li> </ul> |
| <b>COMPLEMENTARIO</b><br>1 puntos / ítem | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidrops fetal <input type="checkbox"/></li> <li>• Hermanos con ascitis fetal <input type="checkbox"/></li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotonía <input type="checkbox"/></li> <li>• Retraso en la adquisición de los hitos claves en el desarrollo <input type="checkbox"/></li> <li>• Convulsión (parcial o generalizada) <input type="checkbox"/></li> <li>• Mioclonía <input type="checkbox"/></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comportamiento disruptivo o agresivo en la adolescencia e infancia <input type="checkbox"/></li> </ul>   |
| <b>Total puntos categoría</b>            | <input type="text"/>   | <input type="text"/>  | <input type="text"/>  |
| <b>Combinación categoría</b>             |  |   |   |
| 40 puntos / visceral y psiquiátrica      | <input type="checkbox"/>   |   |   |
| 40 puntos / visceral y neurológica       |  | <input type="checkbox"/>  |   |
| 20 puntos / neurológica y psiquiátrica   |  |   | <input type="checkbox"/>  |
| <b>Historia familiar</b>                 |  |   |   |
| 40 puntos / 1º grado                     | <input type="checkbox"/>   |   |   |
| 10 puntos / 2º grado                     |  | <input type="checkbox"/>  |   |
| <b>Puntuación predictiva</b>             | <input type="text"/>   |   |   |
|  | <b>Suma de puntuaciones</b>  |   |   |

# Frecuencia de los síntomas viscerales en NP-C<sup>1</sup>

|                          | Síntomas clínicos (%)        |               |                   |
|--------------------------|------------------------------|---------------|-------------------|
|                          | Serie de Sévin <i>et al.</i> | Revisión n=54 | Recopilación N=67 |
| Esplenomegalia           | 92                           | 44            | 54                |
| Hepatomegalia            | 54                           | 11            | 19                |
| Ataxia                   | 92                           | 72            | 76                |
| VSO                      | 85                           | 72            | 75                |
| Desorden cognitivo       | 62                           | 61            | 61                |
| Disartria                | 77                           | 59            | 63                |
| Trastorno del movimiento | 62                           | 56            | 58                |
| Psiquiátrico             | 53                           | 43            | 45                |
| Disfagia                 | 69                           | 30            | 37                |
| Piramidal                | 39                           | 15            | 19                |
| Epilepsia                | 15                           | 17            | 16                |
| Sordera                  | 23                           | 0             | 4                 |
| Cataplexia               | 23                           | 0             | 4                 |

❖ En la mayoría de casos, la esplenomegalia es asintomática, y se encuentra después de una ecografía abdominal.



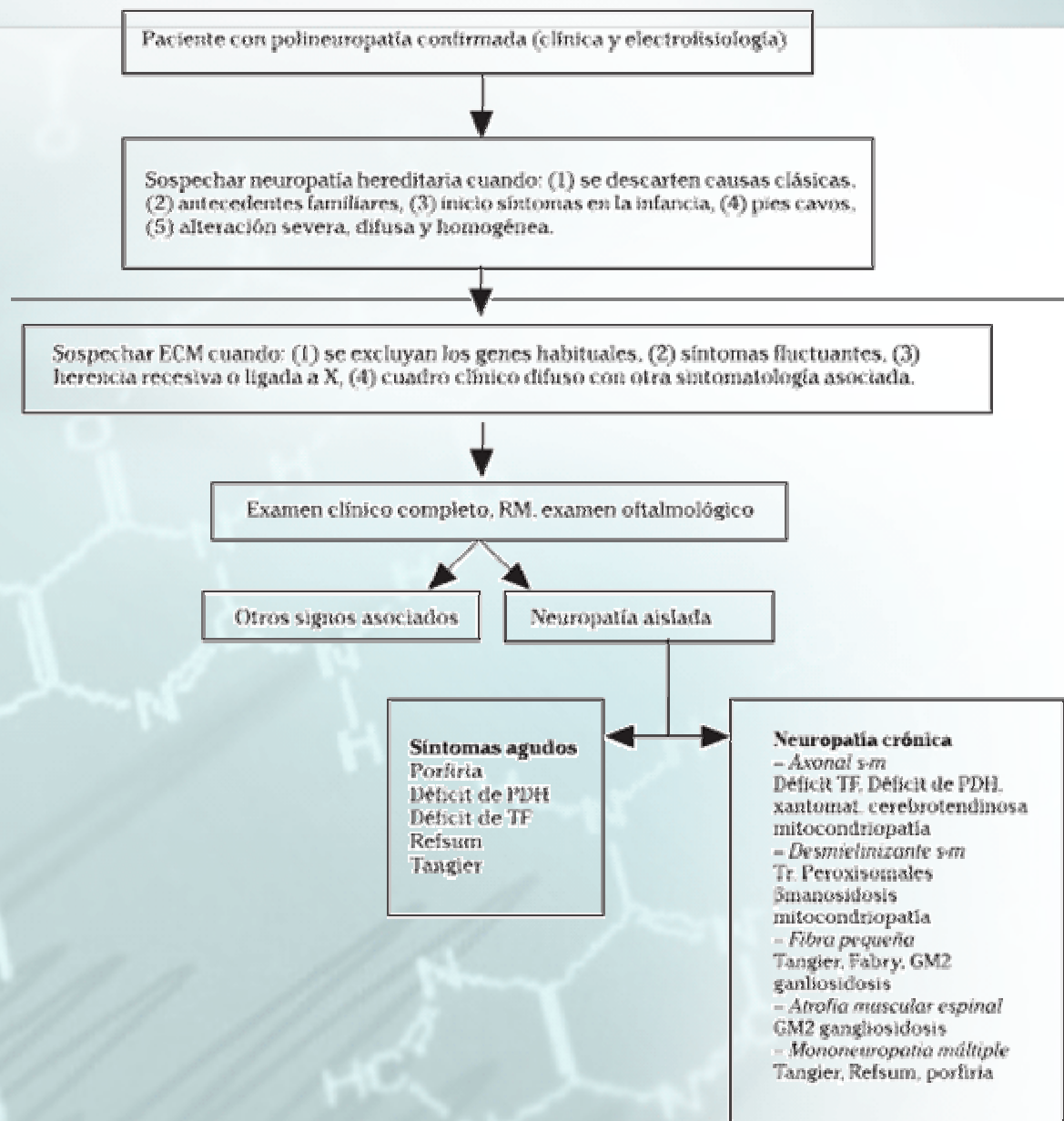


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de ECM con neuropatía periférica como forma de presentación.

Enfermedades metabólicas de aparición en la edad adulta.

# Distonias Metabólicas. Presentación juvenil o edad adulta

---

- Síndrome de Leigh.
- Acidurias propiónica y metilmalónica.
- Aciduria 4-hidroxi-butírica.
- Síndrome de Lesch-Nyhan.
- Enfermedad de Niemann-Pick C.
- Gangliosidosis GM1.
- Gangliosidosis GM2.
- Enfermedad de Wilson.
- Enfermedad de Hallervorden-Spatz.

**\*\*Instauración brusca/abrupta**

**\*\* Situación de tormenta catabólica.**

**\*\* De inicio ya generalizada y también postural.**

**\*\* Se acompaña de otros síntomas neurológicos: espasticidad, defecto cognitivo y epilepsia, entre otros.**

**\*\* SI existen AF o consanguinidad.**

Distonias de Origen Metabólico. Garcia Cazorla et al.  
<http://www.ae3com.eu>





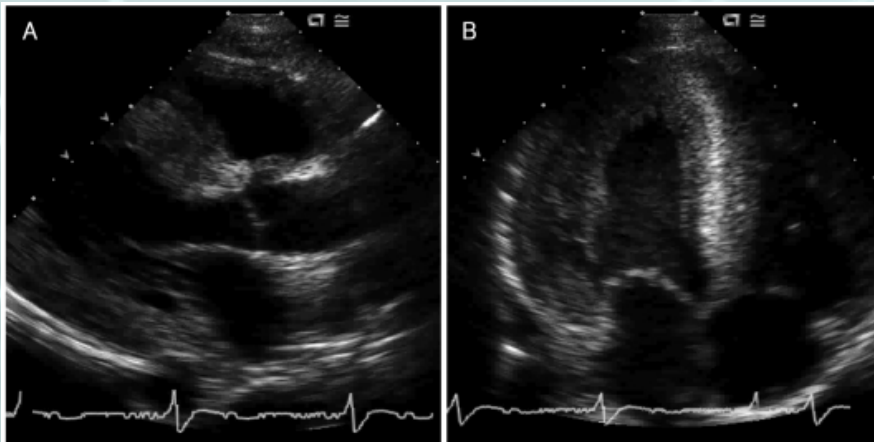
# Afectación cardiaca: Miocardiopatía

## M. HIPERTROFICA

**Enf FABRY** : MHC  
asimétrica, con  
predominancia del  
VD.

**Enf. POMPE**: PR corto  
sin onda delta,  
disincronía.

### MPS



## M. DILATADA

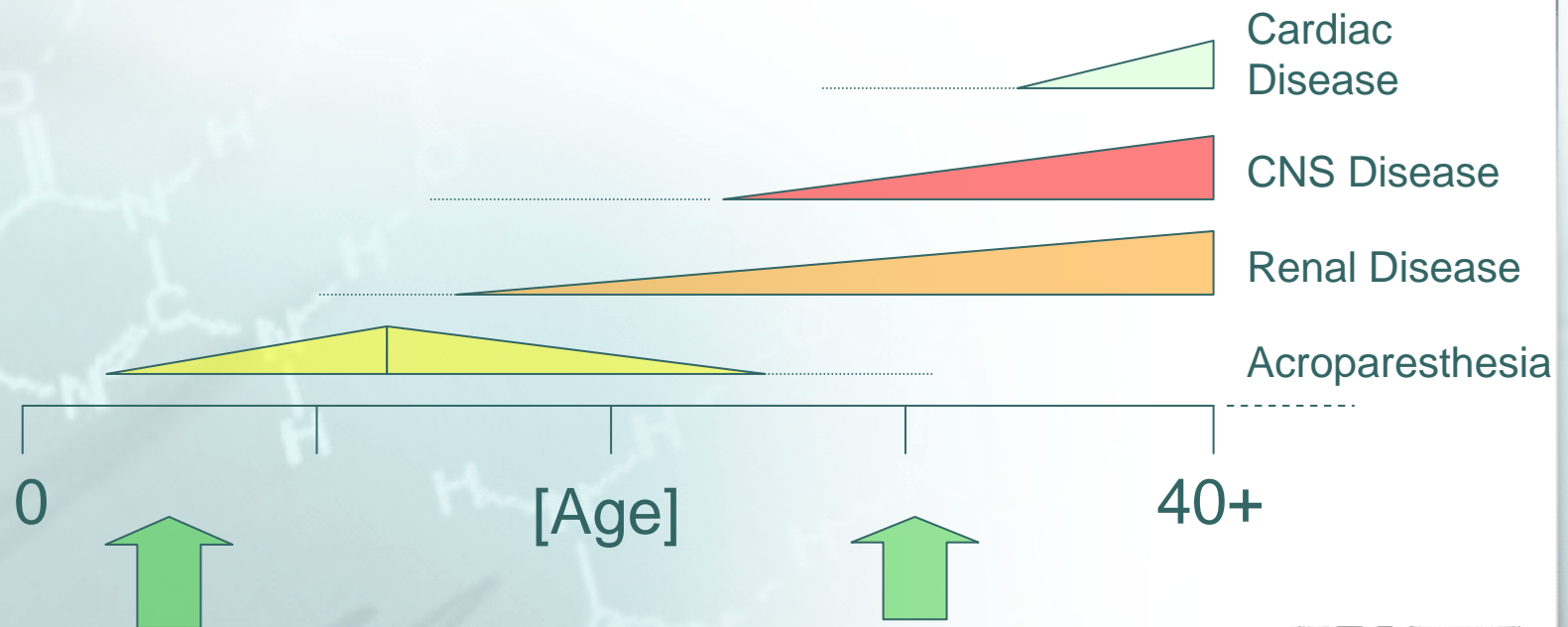
**Trast. Betaoxidación AG**

**Acidemias orgánicas**  
(niños)

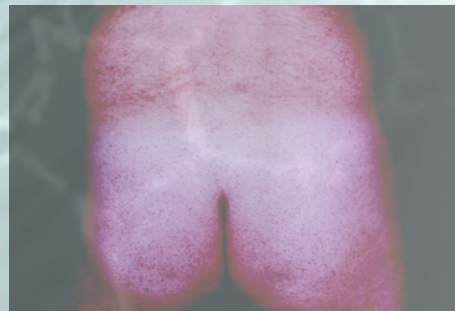
**Enf. Mitocondrial:**

- **BCRIH. BAV** alto grado
- **Muerte súbita.**
- **Kearns-Sayre, si Oftalmoplejía.**
- **MP profiláctico.**

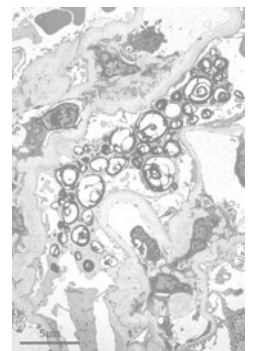
# Fabry Disease Progression



Clinical Presentation



Diagnosis (average)



# La enfermedad de Fabry en las mujeres.

Anderson-Fabry Disease: clinical manifestations and impact of disease of a cohort of 60 obligate carrier females.

*Table 1 Frequency of serious and debilitating manifestations in AFD carriers (n=60)*

| AFD manifestations                     | Number reported by 20 women |
|--|-----------------------------|
| TIA's and CVAs                         | 17                          |
| Renal failure                          | 2                           |
| Mitral valve replacement               | 3                           |
| Disabling neuropathic pain             | 2                           |
| Fibromyalgia                           | 5                           |
| Personality disorder/suicidal thoughts | 5                           |
| Total                                  | 34                          |

The mean age of this cohort was 44.9 years (95% CI 41.01, 48.79).

*Table 3 Frequency of disease manifestations in AFD carriers >18 years*

| Disease manifestation        | Present in % patients | Number of patients investigated |
|------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Neuropathic pain             | 70                    | 60                              |
| Angiokeratoma                | 35                    | 60                              |
| Hypohidrosis                 | 32.8                  | 60                              |
| TIA or CVA                   | 21.5                  | 60                              |
| End stage renal failure      | 3.3                   | 60                              |
| Abnormal renal function      | 35                    | 20                              |
| Chest pain/palpitation       | 52.5                  | 60                              |
| Left ventricular hypertrophy | 19                    | 21                              |
| Heart valve abnormalities    | 47.6                  | 21                              |
| Arrhythmia                   | 33                    | 21                              |
| Lymphoedema                  | 8.3                   | 60                              |
| GI symptoms                  | 58.3                  | 60                              |
| Fatigue                      | 66                    | 60                              |
| Self reported hearing loss   | 23.3                  | 60                              |
| Tinnitus                     | 25                    | 60                              |

*Table 2 Onset of disease manifestations in AFD carriers >18 years*

| Disease manifestation | Mean age of onset (95% CI) | Total number of patients investigated |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| Neuropathic pain      | 15 (11.13, 18.87)          | 60                                    |
| CVA                   | 41.7 (15.3, 68.2)          | 60                                    |
| TIA                   | 52 (43.89, 60.11)          | 60                                    |
| Renal dialysis        | 36 (35, 37)                | 60                                    |
| Renal transplant      | None                       | 60                                    |

The cohort examined in this study consisted of 60 obligate carrier females, mean age 44.9 years (95% CI 41.01, 48.79).

**+ La diarrea y el estreñimiento estuvieron presentes en mas del 40% y los vómitos en 15%.**

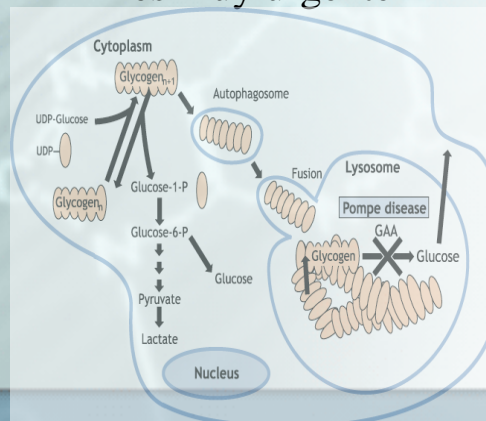
**+Después del dolor neuropatico (70%), la fatiga cronica (60%), el dolor abdominal y la distension abdominal, fueron los mas frecuentes (58,2%).**

**+La triada de hipohidrosis, dolores perifericos e intolerancia al calor, fua la mas utilizada por las mujeres como diagnóstico de su estado de portador.**

# Afectación miopática. Glucogénesis tipo POMPE/Miopatías mitocondriales



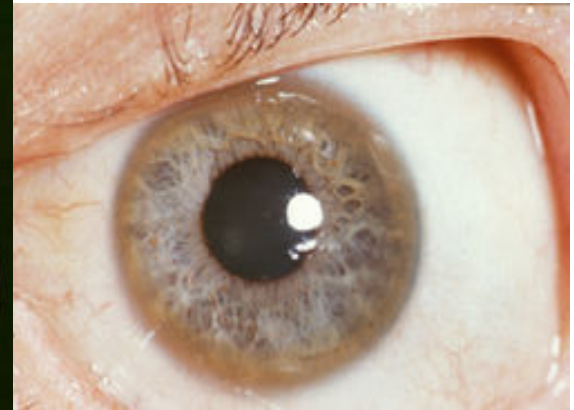
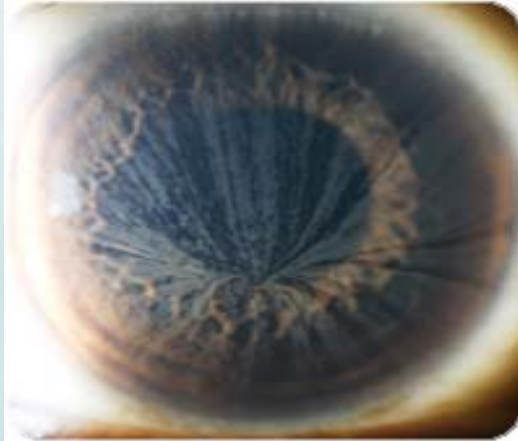
- Caracterizada por la deficiencia de un enzima lisosomal, alfa-glucosidase acida(AGA)
- Provoca acumulación progresiva intracelular de glucógeno, principalmente en las células musculares
- Signos y síntomas se inician tempranamente en la infancia hasta la adolescencia
- Reconocimiento de la enfermedad de Pompe es un reto ya que los signos y síntomas pueden ser compartidos con otros trastornos
- Con la disponibilidad del nuevo tratamiento específico para la enfermedad, el reconocimiento temprano y el diagnóstico es muy urgente



| Subtipo            | Incidencia                        |
|--------------------|-----------------------------------|
| Infantil           | 1/138,000<br>(1/43,000-1/536,000) |
| Tardío             | 1/57,000<br>(1/27,000-1/128,000)  |
| Incidencia Global* | 1/40,000 (12)                     |

**Prevalencia España: 250**

# MANIFESTACIONES OCULARES



# ¿SE PUEDE DETECTAR UN ECM POR EL OLOR CORPORAL/ORINA?

---

## **ENFERMEDAD**

Orina del Jarabe de Arce quemado

Acidemia Isovalérica

Deficiencia múltiple de carboxilasa

Fenilcetonuria

Hipermetionemia

Trimetilaminuria, Tirosinemia

## **OLOR**

Miel de maple, azúcar

Queso, sudor de pies

Orina de gato

Moho, ratón mojado

Mantequilla rancia, repollo podrido

Pescado descompuesto

# URGENCIAS METABOLICAS.

## Oportunidad

---

**PRESENTACION CLINICA:** UN CUADRO CLINICO AGUDO CON AFECTACION MULTISISTEMICA, sobre todo si no hay diagnóstico orientado tras una evaluación standard y exhaustiva.

- 1.- Síndrome emético persistente/recurrente y anorexia.
- 2.- Síndrome confusional agudo/subagudo → Letargia y Coma.
- 3.- Crisis convulsivas, muchas de ellas refractarias → Status convulsivo.
- 4.- Taquipnea/Disnea e Insuficiencia Respiratoria Aguda no filiada.
- 5.- Insuficiencia Hepática aguda/subaguda, ictericia no obstructiva e hipoglucemia cetósica o no.

# BIOSÍNTESIS DEL HEMO Y VARIEDADES DE PORFIRIAS

## RUTA METABÓLICA

## ENZIMAS

## TIPO DE PORFIRIAS

|             |           |               |                      |                    |
|-------------|-----------|---------------|----------------------|--------------------|
|             | ALA       |               |                      |                    |
|             | ↓         | -----         | ALA - DEHIDRASA      | AGUDA DE DOSS      |
|             | PBG       |               |                      |                    |
|             | ↓         | -----         | URO - SINTETASA      | AGUDA INTERMITENTE |
|             | HMB       |               |                      |                    |
|             | ↙ ↘       | -----         | URO - COSINTETASA    | DE GÜNTHER         |
| UROgeno I   |           |               |                      |                    |
| ↓           |           |               |                      |                    |
| HEPTAgeno I |           | UROgeno III   |                      |                    |
| ↓           |           | ↓             |                      |                    |
| HEXAgeno I  |           | HEPTAgeno III |                      |                    |
| ↓           |           | ↓             |                      |                    |
| PENTAgeno I |           | HEXAgeno III  | URO - DESCARBOXILASA | CUTÁNEA TARDA      |
| ↓           |           | ↓             |                      |                    |
| COPROgeno I |           | PENTAgeno III |                      |                    |
|             |           | ↓             |                      |                    |
|             |           | COPROgeno III |                      |                    |
|             | ↙         | -----         | COPRO - OXIDASA      | COPROPORFIRIA      |
|             | PROTOgeno |               |                      |                    |
|             | ↓         | -----         | PROTO - OXIDASA      | VARIEGATA          |
|             | PROTO     |               |                      |                    |
|             | ↓         | -----         | HEMO - SINTETASA     | PROTOPORFIRIA      |
|             | HEMO      |               |                      |                    |



# CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

SEGÚN SU ORIGEN

SEGÚN SU  
SINTOMATOLOGÍA

## ERITROPOYÉTICAS

- CONGÉNITA DE GÜNTHER
- PROTOPORFIRIA

## HEPÁTICAS

- CUTÁNEA TARDA
- VARIEGATA
- COPROPORFIRIA HEREDITARIA
- AGUDA DE DOSS
- AGUDA INTERMITENTE

CUTÁNEAS

MIXTAS

AGUDAS

# CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS



FIGURE 4: Porphyría cutanea tarda – Female patient with hypertrichosis in the malar region



# Crisis agudas de Porfiria

## DISFUNCIÓN GLOBAL DEL SISTEMA NERVIOSO

| Symptom/sign                        | Number of acute attacks<br>(n=143) |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| Abdominal pain:                     | 97                                 |
| Non-abdominal pain :                | 25                                 |
| Vomiting :                          | 85                                 |
| Constipation :                      | 46                                 |
| Psychological symptoms:             | 8                                  |
| Convulsions:                        | 5                                  |
| Muscle weakness :                   | 8                                  |
| Sensory loss :                      | 2                                  |
| Hypertension (diastolic >85 mmltg): | 64                                 |
| Tachycardia (>80 per min):          | 65                                 |
| Hyponatraemia (<135 nmol/L):        | 37                                 |



**AUTÓNOMO:** dolor abdominal, estreñimiento, vómitos  
taquicardia, hipertensión

**CENTRAL:** alteraciones mentales, convulsiones, SIHA

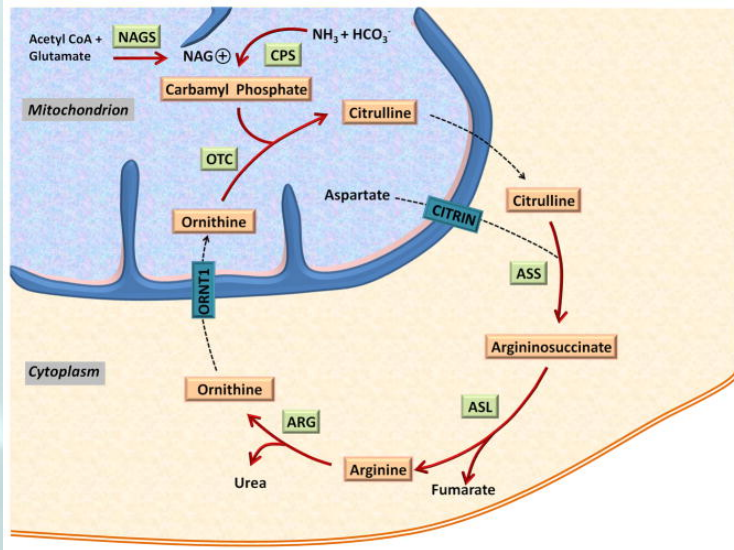
**PERIFÉRICO:** neuropatía sensitiva y motora

# Porfiria – Gran Simulador

---

- Este diagnóstico debería ser considerado en las siguientes situaciones:
  - Leucocitosis no explicada.
  - Neuropatía no explicada.
  - Neurosis o Psicosis de origen “oscuro”.
  - Crisis comiciales/Epilepsia “idiopática”.
    - Dolor abdominal no explicado.
    - Susceptibilidad al stress.
  - Trastorno del comportamiento en adolescentes?
    - “Test de Hoesch en urgencias”.

# Encefalopatía. Fluctuación del nivel de conciencia. TCU. Deficit de OTC.



Mujeres (ligada al X); adultas.

Situaciones de stress

Triada Característica

Elevación de Glutamina y Lisina, ,  
con descenso de citrulina y Arginina.

- Triada: Encefalopatía, alcalosis respiratoria, Hiperamoniemia.
- Cualquier estado de coma inexplicable o signos neurológicos, trastorno de conducta, discapacidad visual o memoria, problemas de aprendizaje o anorexia psiquiátrica.

[Nutr Hosp.](#) 2012 Jan-Feb;27(1):303-5. doi: 10.1590/S0212-16112012000100041.

[Hyperammonemic encephalopathy: nutritional assessment and management of a case].

[Oliva Rodríguez R](#), Unidad de Nutrición, Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío,

# Ictus en urgencias

## Ictus de perfil metabólico

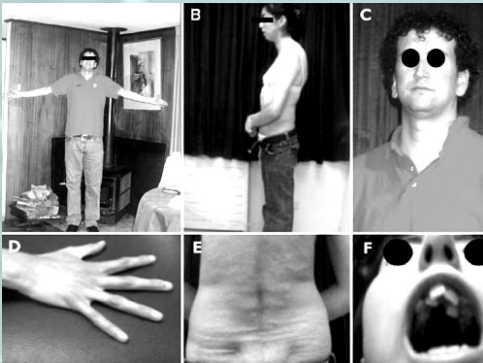


**MELAS: miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y “stroke-like”.**

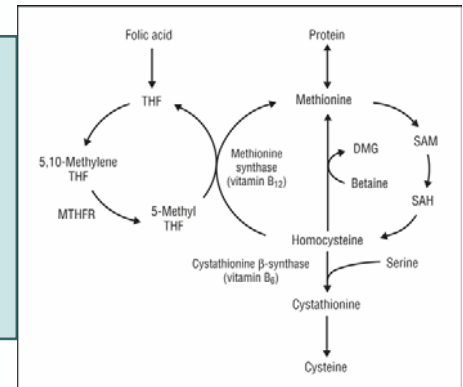
**Trastornos de la Beta-oxidación de AG.**

**Acidurias Organicas**

## Ictus de perfil vascular “clasico”



**FABRY**  
**HOMOCISTINURIA**

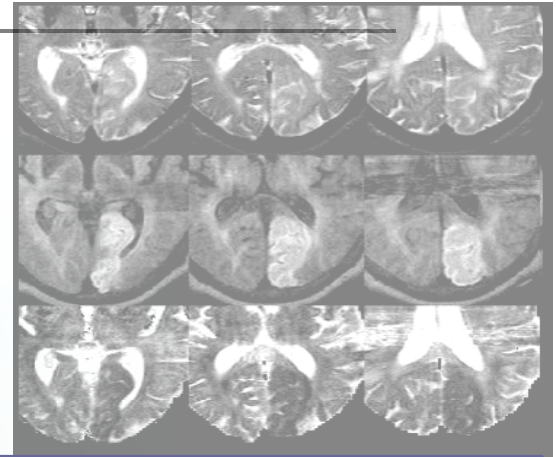


# Fabry. MANIFESTACIONES CEREBROVASCULARES.

## Análisis Registro de Fabry

Serie más amplia 53 Fabrys con ictus (43 v y 10 m)

- Hemiparesia 63%
- Vértigo 39%
- Diplopia 37%
- Disartria 30%
- Nistagmus 26%
- Cefalea 24%
- Ataxia 21%

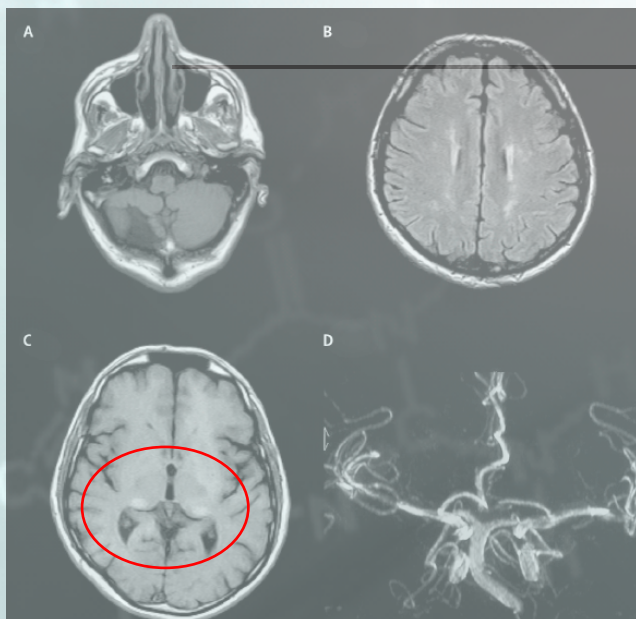


Tasas de recurrencia de 60-76%

Predilección por territorio posterior

|   | Hombres<br>(n=1243) | Mujeres<br>(n=1203)     |
|---|---------------------|-------------------------|
| Ictus   | 6,9%                | 4,3%                    |
| Edad al primer ataque, mediana  | 39,0 años           | 45,7 años               |
| Primer ictus a edad <30   | 24,4%               | 17,3%                   |
| Ictus antes de diagnóstico  | 50%                 | 38,3%                   |
| Ictus antes de eventos cardiacos o renales                                    | 70,9%               | 76,9%                   |
| Ictus como unico evento, %  | 22%                 | 50%                     |
| Pacientes Ictus con factor(es) de riesgo<br>TIAs<br>Arritmias<br>Hipertension |                     | 36,2%<br>32,6%<br>52,9% |
| Pacientes de Ictus con CKD estado 3-5   | 60%                 | 25,5%                   |
| Pacientes Ictus con LVH   | 66,%                | 59,5%                   |

# Sospecha de Enf. Fabry en Ictus Criptogénicos. RNM e Historia Clínica



**A: Infarto cerebelo**

**B: Lesión en materias blanca/gris**

**C: “Signo Pulvinar”** (secundarios a un aumento del flujo sanguíneo cerebral)

**D: Vasos tortuosos/dilatados**

## INDICACIONES DE CRIBADO DE ENF. FABRY:

- 1.- Ictus Criptogénico en paciente joven (55 años); tanto para ictus territorial o lacunar como hemorrágico.
- 2.- Ictus Criptogénico en menores de 55 años con **arteriopatía cerebral dilatada o dolicoestasia basilar**.
- 3.- Ictus Criptogénico a cualquier edad con **signo del Pulvinar** en RNM.
- 4.- Ictus Criptogénico de cualquier edad con otras manifestaciones de EF.



# Importancia del Diagnóstico Precoz

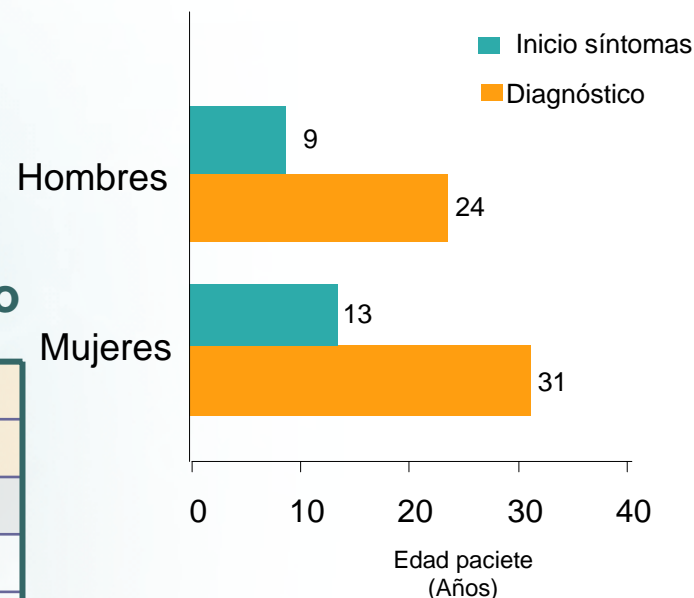
Los **beneficios de un diagnóstico temprano** son particularmente convincentes por que un tratamiento precoz es vital para unos mejores resultados, dada la naturaleza progresiva de la enfermedad, reduciendo la morbilidad y el desarrollo de complicaciones.

- Generalmente los pacientes son derivados a varios especialistas antes de ser diagnosticados definitivamente<sup>1</sup>
- Diagnósticos erróneos o tardíos son comunes, lo que puede resultar en un daño del tejido progresivo e irreversible
- Si se tiene una sospecha clínica de ECM, determinar las pruebas de laboratorio para su confirmación.
- Métodos de cribado.
- Estudios genéticos familiares

## Estudio de cribado en poblaciones de alto riesgo

| Población                         | Prevalencia de la enfermedad de Fabry |                  |
|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------|
|                                   | Hombre                                | Mujeres          |
| Diálisis                          | <b>0,33%</b>                          | <b>0,10%</b>     |
| Trasplante renal                  | <b>0,38%</b>                          | <b>0%</b>        |
| Hipertrofia ventricular izquierda | <b>0,9-3,9%</b>                       | <b>1,1-11,8%</b> |
| Ictus prematuro                   | <b>4,2%</b>                           | <b>2,1%</b>      |

## Intervalo entre inicio de los síntomas y el diagnóstico de Fabry<sup>3</sup>

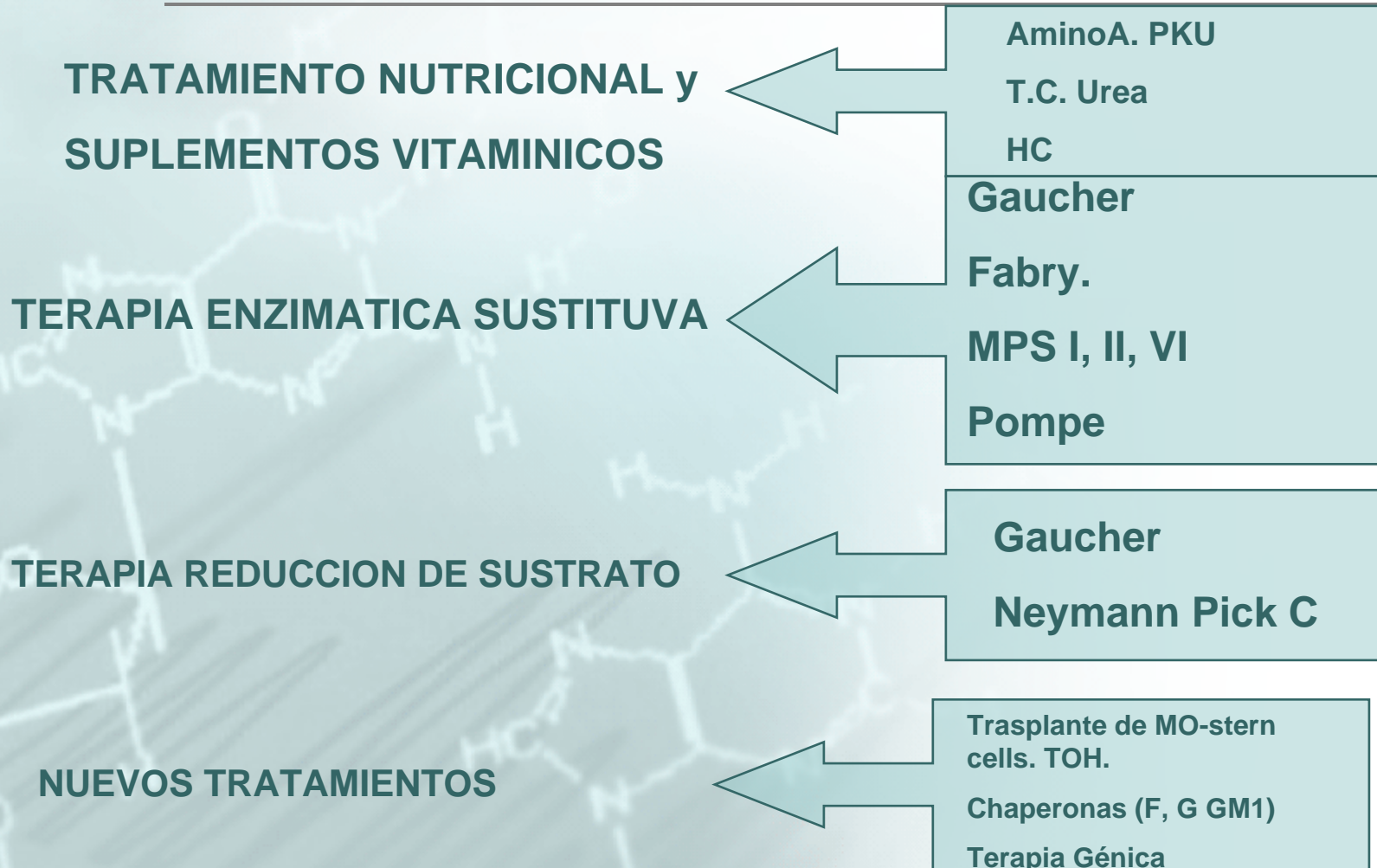


<sup>1</sup>Desnick et al 2003, *Intern Med*;138:338-46

<sup>2</sup>Oqvist et al 2009; *NDT*; 24:1736-43

<sup>3</sup>Wilcox et al 2008; *Mol Genet Metab*; 93:112-28

# Tratamiento Posible y Real



# Mensajes para llevar a casa

- Son infrecuentes aisladamente pero numerosas de forma global.
- 
- Pueden aparecer en cualquier tramo de la edad adulta, incluso en edades avanzadas.
  - Suelen ser multisistémicos o afectar a múltiples órganos. Las manifestaciones neurológicas son las más frecuentes. Formas crónicas/enfermedades por depósito.
  - Es necesario conocer las más frecuentes sobre todo las que se presentan como una urgencia vital y/o tienen tratamiento.
  - Importancia del diagnóstico, prevención y tratamiento precoz.
  - El internista como especialista quien debe pivotar la atención a estos pacientes.



Twitter: @ UCAMlraras

**MUCHAS  
GRACIAS POR SU  
ATENCIÓN....**