



## DIAGNÓSTICO PRECOZ DE PORFIRIAS EN FASE AGUDA EARLY DIAGNOSIS OF PORPHYRIAS IN ACUTE PHASE

### Autores

María Santamaría González<sup>1</sup>  
Nuria Antón Baltanás<sup>2</sup>  
Jorge Navarro Amesti<sup>2</sup>

### Filiación

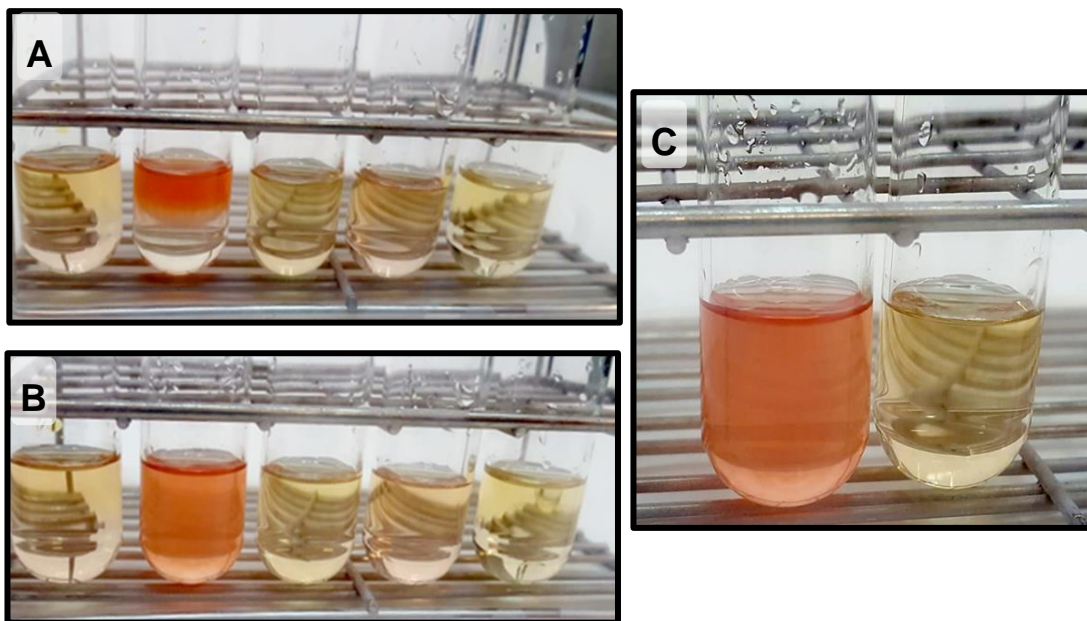
<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica Clínica.  
Hospital Clínico Universitario  
Lozano Blesa. Zaragoza  
<sup>2</sup>Facultad de Ciencias, Grado  
de Biotecnología.  
Universidad de Zaragoza.

### Fecha de publicación

31 diciembre 2018

### Páginas

Páginas 15-19



**Figura 1.** Imágenes de orinas de distintos pacientes tras realizar el test de Hoesch, pudiéndose apreciar una coloración rojiza en la muestra positiva de porfiria aguda.

**Figure 1.** The Images shown different urine samples from different patients after applying Hoesch test, it can be appreciated a red coloration in the positive acute porphyria sample.

Se muestra en la imagen un resultado positivo del Test de *Hoesch*. Esta prueba permite confirmar o descartar un cuadro agudo de Porfiria. Se trata de un método sencillo, rápido y barato que produce el inmediato cambio de color de la orina del paciente cuando entra en contacto con el reactivo de *Ehrlich*. Éste se puede preparar fácilmente en el laboratorio diluyendo 1 gramo de 4-dimetilamino-benzaldehído en 42 mL de ácido acético (100%) y 8 mL de ácido perclórico (60%). Una vez preparado, se lleva a cabo la prueba añadiendo a 1 mL del reactivo, 2 o 3 gotas de orina del paciente con sospecha de Porfiria aguda.

A positive result of Hoesch Test is shown in the image. This test allows to confirm or rule out an acute attack of Porphyria. It is a simple, fast and cheap method that produces the immediate color of the urine in contact with Ehrlich reactive. This reactive can be easily prepared in the laboratory adding 42 ml of acetic acid (100%) and 8 ml of perchloric acid (60%) to 1 grame of 4-dimetilamine-benzaldehyde. Hoesch test is done by addition of 2-3 drops of the urine to 1 ml of reactive in suspected cases of acute Porphyria.

Los resultados que se obtienen pueden apreciarse en la Figura 1. En la zona A, se observa cómo se forma un halo rojizo tras incorporar un par de gotas de la orina del paciente al reactivo de *Ehrlich*. En la zona B, tras agitar las muestras se puede ver la gran diferencia de coloración entre un resultado positivo y otros negativos. En la zona C se aprecia esta diferencia con más detalle.

Las Porfirias son un grupo de trastornos metabólicos provocados por un defecto enzimático en la vía de síntesis del grupo Hemo. Dentro de este grupo, las Porfirias agudas se caracterizan por síntomas agudos neurovisceral, con o sin signos cutáneos, asociados con una acumulación de porfobilinógeno (PBG) y ácido 5-aminolevulínico (ALA), moléculas precursoras de las porfirinas. Comprenden cuatro entidades diferentes según la enzima deficitaria: porfiria intermitente aguda (PAI), porfiria por deficiencia de ALAD (ALAD), porfiria variegada (PV) y coproporfiria (CPV), cuyo diagnóstico diferencial se puede realizar en el laboratorio tras el análisis bioquímico, enzimático y genético (Figura 2).

La Porfiria intermitente aguda (OMIM 176000) es la más frecuente de las cuatro, su prevalencia en España se estima en 6,3 casos/millón de habitantes y se debe a la deficiencia parcial de la enzima porfobilinógeno deaminasa (PBG-D) por mutaciones en el gen *HMBS*, localizado en la región cromosómica 11q23. Presenta un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta (10-15%) y expresividad variable.

Las Porfirias en su fase aguda se manifiestan con un cuadro clínico confuso que comienza con dolor abdominal intenso que puede ir acompañado de vómitos o estreñimiento y le prosiguen otros síntomas inespecíficos como pueden ser ansiedad, parestesias periféricas, parálisis, alteraciones sensoriales o debilidad muscular; consecuencia de una disfunción

The results in Image 1 (A), shown a red ring appearance in the affected patient urine just after having incorporated the urine drops. Finally, in Figure 1 (B) the samples are mixed which show us the color difference between positive and negative results, also shown with more detail in Figure 1 (C).

Porphyria is a group of metabolic disorders caused by an enzymatic defect in the synthesis pathway of the Hemo group. Within this group, acute porphyrias are characterized by acute neurovisceral symptoms, with cutaneous signs. It is associated with an accumulation of porphobilinogen (PBG) and 5-aminolevulinic acid (ALA), precursor molecules of porphyrins. It comprises four different entities according to the deficient enzyme: acute intermittent porphyria (PAI), ALAD deficiency porphyria (ALAD) variegate porphyria (PV) and coproporphyria (CPV) whose differential diagnosis is only possible in the laboratory by biochemical, enzymatic and genetic analysis (Figure 2).

Acute intermittent porphyria (OMIM 176000) is the most frequent of the three, its prevalence is estimated at 6.3 cases per million in Spain and is due to partial deficiency of the enzyme porphobilinogen deaminase (PBG-D) by mutations in the *HMBS* gene, located in the chromosomal region 11q23. It presents an autosomal dominant pattern of inheritance, incomplete penetrance and variable expressivity.

Acute porphyria is characterized by frequently confusing clinical pattern that begins with severe abdominal pain that may be associated with vomiting or constipation and other non-specific symptoms such as anxiety, peripheral paresthesias, paralysis, sensory alterations or muscle weakness; as a result of a global dysfunction of the Nervous System (Autonomous, Central and Peripheral). Various triggers can cause the crisis by inducing the Hemo synthesis, such as

global del Sistema Nervioso (Autónomo, Central y Periférico). Se conocen varios factores que pueden desencadenar la crisis porque inducen la síntesis del grupo Hemo. Destacan los cambios hormonales, ayuno prolongado, ingesta de alcohol, tabaco y algunos fármacos.

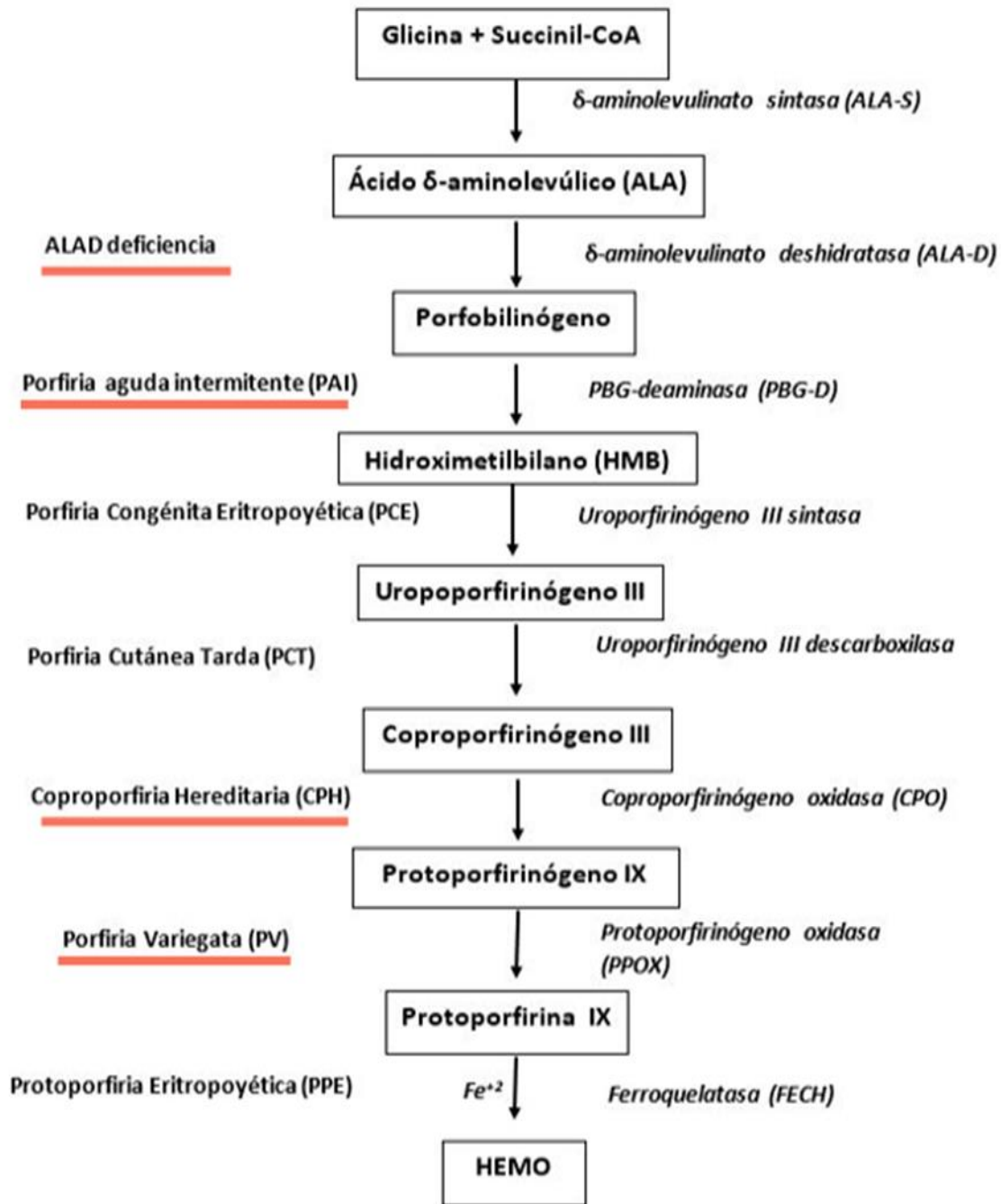
Las crisis porfíricas pueden comprometer la vida del paciente y debe iniciarse tratamiento inmediatamente. Un diagnóstico precoz, completo y adecuado mejora el pronóstico y previene el desarrollo de complicaciones. Sin embargo, la dificultad en el reconocimiento clínico suele retrasar el diagnóstico. El laboratorio es imprescindible para concluir un diagnóstico de porfiria aguda ya que se cuantifican niveles elevados de porfirinas totales, porfobilinógeno y ácido delta aminolevulínico en la orina de los pacientes con sospecha diagnóstica. Además, el Test de *Hoesch* evidencia rápidamente la presencia de cantidades elevadas de porfobilinógeno en orina. Un resultado positivo orienta al clínico sobre el origen porfírico de la clínica inespecífica del paciente e iniciará tratamiento inmediato con hemina intravenosa.

Por todo ello, se recomienda la disponibilidad del Test de *Hoesch* en los laboratorios de los hospitales con servicio de urgencias y considerar una posible Porfiria aguda como diagnóstico diferencial en casos de patología gastrointestinal (abdomen agudo), hiponatremia o neuropatía.

hormonal changes, prolonged fasting, alcohol, tobacco and some drugs among other.

The acute attack in porphyria may risk the patient's life and treatment should be started immediately. An early, complete and adequate diagnosis improves the prognosis and the development of complications. However, the lack of clinical recognition delays the diagnosis. The laboratory is essential to conclude a correct diagnosis so that high levels of total porphyrins, porphobilinogen and delta aminolevulinic acid in the urine support diagnostic suspicion for acute porphyria. The Hoesch Test quickly demonstrate the presence of high amounts of porphobilinogen in urine. A positive result indicates acute porphyric and the doctor will initiate intravenous hemin therapy.

For these reasons, the availability of the Hoesch Test is recommended in the hospital laboratories with emergency services. It is important to consider a possible acute porphyria as a differential diagnosis in cases of gastrointestinal pathology, hyponatremia or neuropathy.



**Figura 2.** Esquema de la ruta de síntesis del grupo hemo, asociada a los desórdenes causados por las deficiencias de las enzimas implicadas. Se marcan en rojo las porfirias que pueden presentarse con crisis agudas y comprometer la vida del paciente, para las que sería necesario un diagnóstico precoz.

**Figure 2.** Synthesis pathway of heme group associated to different disorders caused by implicated enzymes deficiency. The porphyrias that can present with acute crises and compromise the life of the patient are marked in red, for which an early diagnosis would be necessary.

**Bibliografía/References:**

1. Elder, G., Harper, P., Badminton, M. et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 849-57.
2. González Hernández, A. Síntesis y degradación del hemo. Porfiria. Hiperbilirrubinemia. En: *Principios de Bioquímica Clínica y Patología Molecular*. 2ªed. Elsevier. 2014
3. Servicio andaluz de Salud. Guía asistencial de porfirias. Junta de Andalucía. Sevilla. 2011