

PORPHYRIES

« THE PORPHYRIAS : ADVANCES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT »

Manisha Balwani and Robert J.Desnick

Blood , 29 November 2012 , volume 120 , Number 23

Pr A.ARABI

Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire

EHU-Oran

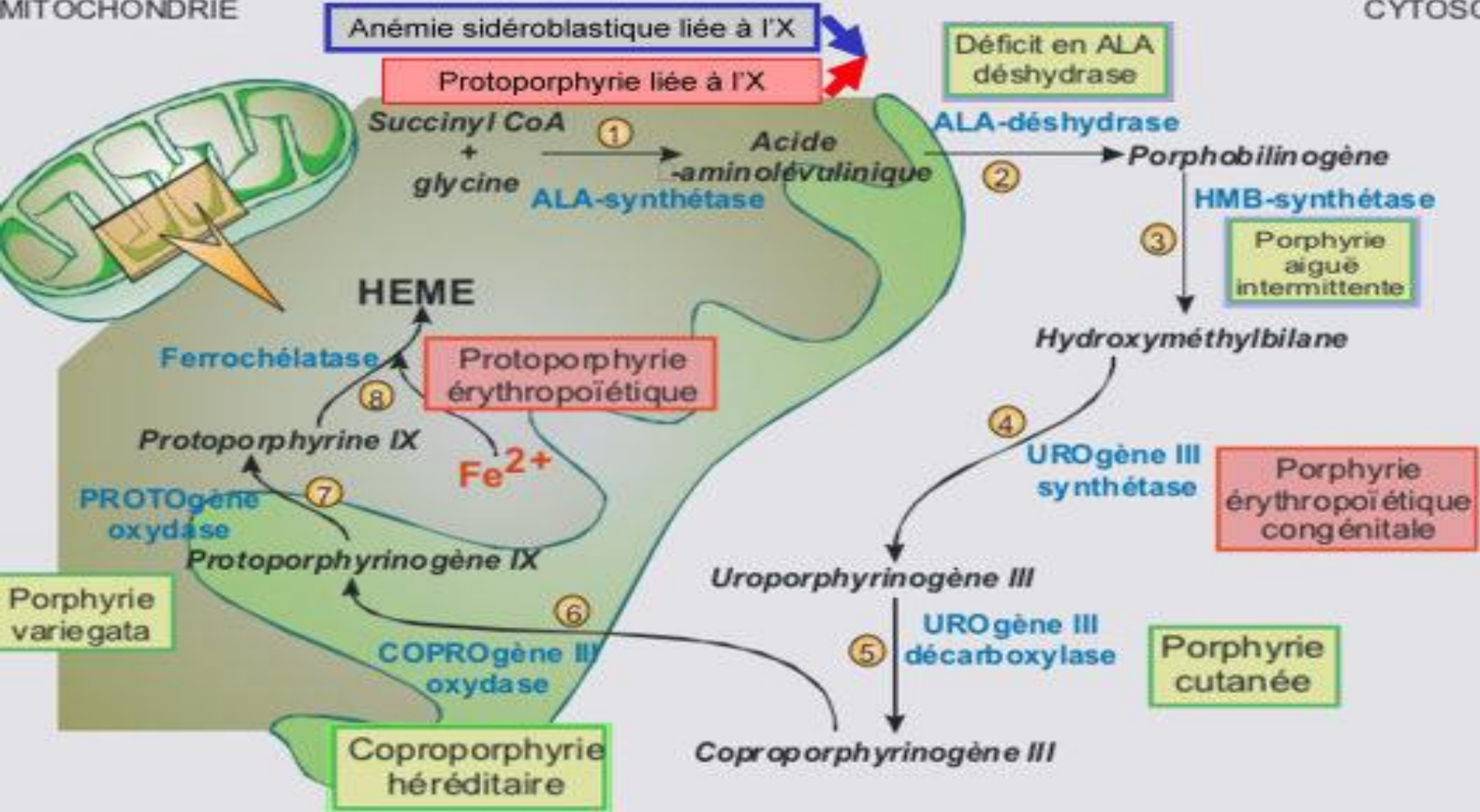
INTRODUCTION

- **Porphyries** : Affections le plus souvent héréditaires portant sur les étapes de la synthèse de l'hème
- Le Déficit en certaines enzymes a pour conséquence la **Production en excès et Accumulation de métabolites intermédiaires : les Porphyrines (qui sont de couleur rouge pourpre)**
- Ces métabolites sont responsables des manifestations cliniques :
 - Photosensibilité sévère (« Maladie des vampires »)**
 - Manifestations neurologiques
 - Manifestations hépatiques
 - Manifestations hématologiques : Anémie
- Aujourd'hui , bien que **difficile** , le **diagnostic précis est indispensable** car l'on dispose de moyens thérapeutiques pour certaines de ces formes



SYNTESE DE L'HEME

- Le hème rentre dans la constitution de nombreuses **hémoprotéines** :
 - l' **hémoglobine** : qui **représente 85% des hémoprotéines** synthétisées
 - la myoglobine
 - Les cytochromes respiratoires
 - les enzymes du cytochrome P450 (hépatocytes)
- La synthèse de l'hème implique **8 enzymes** (qui convertissent la Glycine et le Succinyl-coenzyme A ou **δ-ALA**) en hème :
 - 4 étapes se font sous la dépendance **d'enzymes cytoplasmiques**
 - 4 autres se font sous la dépendance **d'enzymes mitochondriales**
- Ces 8 enzymes sont sous la dépendance de **9 gènes** car la première , ALA-Synthétase est sous la dépendance de 2 gènes ALAS1 et ALAS2
- Les 9 gènes humains ont été **clonés** ; leur **structure est connue** et la plupart des **mutations responsables** de porphyries sont identifiées



85% de Synthèse dans l'ERYTHROBLASTE

15% de Synthèse dans le FOIE

ENZYMES ET GENES INTERVENANT DANS LA SYNTHÈSE DE L'HEME

ENZYME	GENE	CHROMOSOME
ALA-synthase (MITOCHONDRIE)	ALAS1 ALAS2	3p21.1 Xp11.2
ALA-deshydratase (CYTOPLASME)	ALAD	9q32
HMB-synthase (CYTOPLASME)	HMBS	11q23.3
URO-synthase (CYTOPLASME)	UROS	10q26.2
URO-decarboxylase (CYTOPLASME)	UROD	1p34.1
COPRO-oxydase (MITOCHONDRIE)	CPOX	3q12.1
PROTO-oxydase (MITOCHONDRIE)	PPOX	1q23.3
Ferrochelatase (MITOCHONDRIE)	FECH	18q21.31

- Chez l'homme , **les produits intermédiaires** (Porphobilinogène , l'Hydroxymethylbilane....) n'ont **aucune fonction physiologique** .

- La synthèse de l'hème se produit :

-Dans le **foie** ; elle est destinée à la fabrication des co-enzymes d'oxydoréduction .

Elle est modulée par un **phénomène feedback**

-Dans **l'érythroblaste** ; elle est destinée à la fabrication **d'hémoglobine**

Elle est est régulée par **la disponibilité en fer**

- Habituellement , les Porphyrines sont classées en :
 - Hépatiques
 - Erythropoïétiques
 - Cutanées
- C'est ainsi que l' on distingue :
 - les porphyries hépatiques aiguës (au nombre de 4)**
 - la porphyrie cutanée tardive**
 - les porphyries érythropoïétiques (au nombre de 3)**

LES PORPHYRIES ERYTHROPOIETIQUES

NOM	DEFICIT ENZYMATIQUE	MODE DE TRANSMISSION	PRINCIPAL SYMPTOME
PEC (Porhyrie Erythropoïétique Congénitale)	URO-synthase	AR	Photosensibilité cutanée
PPE (ProtoPorphyrine Erythroblastique)	Ferrochelatase	AR	Photosensibilité cutanée
PLX (Porphyrie liée à l'X)	ALA-synthase 2	LX	Photosensibilité cutanée

NOM	ACTIVITE ENZYMATIQUE	ACCUMULATION ERYTHROBLASTES	URINES	SELLES
PEC (Porphyrie Erythropoietique Congénitale)	1 – 5%	Uroporphirine 1 Coproporphyrine 1	Uroporph. I Copropor. I	Copropro I
PPE (ProtoPorphyrine Erythroblastique)	20 – 30%	Protoporphyrine libre	Néant	Protoporp
PLX (Porphyrie liée à l'X)	> 100%	Protoporphrine libre et liée au zinc	Néant	Protopor

1- La Porphyrie Erythropietique Congénitale (Maladie de Günther) / PEC :

-Transmission : Autosomique récessive

-Déficit sévère **en URO-Synthétase** avec comme conséquences :
accumulation d'Uroporphyrine I et d'isomères de coproporphyrine I

-Association avec :

- **anémie hémolytique**

- **Photosensibilité cutanée sévère**

-Les porphyrines en excès sont **déposées au niveau des dents et des os**



-Manifestations Cliniques :

-**La Photosensibilité cutanée sévère** commence dès l'enfance : quand la peau est exposée à la lumière , elle devient friable avec formation de **bulles et de vésicules** qui se rompent et deviennent source d'infection

-L'épaississement de la peau , des zones d'hypopigmentation-hyperpigmentation et un hypertrichosis de la face et des extrémités sont caractéristiques

-**Splénomégalie** liée à l'hémolyse







- **Le diagnostic** repose sur :
 - **Dosage de l'URO-synthétase** : souvent , déficit sévère
 - **Identification de la mutation** spécifique au niveau du gène UROS
 - A ce jour , 35 mutations ont été décrites
 - Diagnostic anténatal** possible
- **Traitement** :
 - 1 régime hypertransfusionnel pour **freiner l'érythropoïèse** , mais avec une **surcharge en fer** obligatoire
 - Protection de la lumière**
 - Antibiothérapie pour les infections
 - Greffe de moelle**
 - Thérapie génique (Avenir)**

2-Protoporphyrine (ou ProtoPorphyrie Erythrohépatique ou PPE) :

-Transmission : Autosomique Récessive

-Mutation du gène FECH qui réduit l'activité de **l'enzyme Ferrochélatase**

-C'est **la plus fréquente** des Porphyrines érythropoïétiques chez l'enfant

3-la Protoporphyrine liée à l'X (ou PLX) a été rapportée récemment ; elle est caractérisée par une mutation au niveau du dernier **exon de ALAS2** (ce qui augmente l'activité de cette enzyme)

- Manifestations Cliniques communes à ces 2 formes :
 - Photosensibilité cutanée** avec **douleur** , **rougeur** et **prurit** apparaissant quelques minutes après l'exposition au soleil
 - les vésicules sont inhabituelles**
 - la brûlure** qui fait suite à l'exposition peut être **atroce** et ne répond pas aux analgésiques habituels

la zone d'exposition devient rouge et _enflée

 - hémolyse et anémie sont généralement **absentes**
 - il peut y avoir une **kératose palmaire**
- Il a été décrit des patients avec **myélodysplasie** associée

-Dans certaines formes cliniques : **lésions hépatiques** se traduisant par de fortes **douleurs abdominales**

- Le diagnostic repose sur :

- la mise en évidence de **l'excès de protoporphyrine dans les réticulocytes et les éléments érythroblastiques** quand ils sont examinés au microscope à fluorescence

- Dans la Protoporphyririe Erythropoietique , la protoporphyrine est **libre** , **non liée au zinc** mais souvent liée à l'hémoglobine

- Dans les formes liées à l'X , l'excès de protoporphyrine est mixte (libre et **lié au zinc**)

- les taux urinaires de porphyrine et des précurseurs de porphyrine** sont **normaux**

-Diagnostic de certitude :

-Recherche **de mutation au niveau des gènes FECH et ALAS2**

-A ce jour plus de **135 mutations décrites**

- Sur le plan physiopathologique : les Protoporphyrines s'accumulent d'abord dans les érythroblastes et les réticulocytes de la moelle ; ils apparaissent ensuite dans le plasma ; ils sont filtrés par le foie et éliminés par la bile et les selles

Au moment de leur passage dans le sang apparaît la photosensibilité en cas d'exposition à la lumière

- Le Traitement est essentiellement **préventif** :
 - Eviter l'exposition à la lumière
 - On peut donner du β -carotène (120-180mg/dl) par voie orale
 - Le traitement par une analogue de l' hormone stimulant les mélanocytes assombrit la peau et peut , par voie de conséquence , protéger de la photosensibilité .
 - Le traitement des complications hépatiques est compliqué ; la greffe de foie peut être essayée .

LES PORPHYRIES HEPATIQUES AIGUES

- Groupe comprenant 4 maladies :

- **3 Porphyries Autosomiques Dominantes :**

- Porphyrie aigue intermittente (ou AIP)
 - CoproPorphyrie Héréditaire (ou HCP)
 - Porphyrie Variegata (ou VP)

- **1 Porphyrie Autosomique Récessive :**

- Porphyrie par déficit en ALA-déshydratase ou ADP

NOM	DEFICIT ENZYMATIQUE	MODE DE TRANSMISSION	SYMPTOME PRINCIPAL
ADP (Porphyrine par déficit en ALA-déshydratase)	ALA-déshydratase	AR	Neurologique Viscéral
AIP (Porphyrine Aigue Intermittente)	HMB-synthase	AD	Neurologique Viscéral
HCP (CoproPorphyrine héréditaire)	COPRO-oxydase	AD	Neurologique Viscéral Photosensibilité
VP (Porphyrine Variegata)	PROTO-oxydase	AD	Neurologique Viscéral Photosensibilité

NOM	ACTIVITE ENZYMATIQUE	ACCUMULATION ERYTHROBLASTES	URINES	SELLES
ADP (Porphyrie par déficit en ALA-Desydrathase)	5%	Zinc- Protoporphyrine	ALA , Copropor. III	Néant
AIP (Porphyrie Aigue Intermittente)	50%	Néant	ALA, PBG ,Uroporphyrine	Néant
HCP (Coproporphyrine Hériditaire)	50%	Néant	ALA, PBG ,Coproporphyrine III	Coproporphyrine III
VP (Porphyrie Variegata)	50%	Néant	ALA, PBG ,Coproporphyrine III	CoproporphyrineIII, Protoporphyrine

-**La porphyrie Aigue Intermittente (AIP) est la plus fréquente**

-**La porphyrie par déficit en ALA-Deshydratase (ADP) et la plus rare (moins de 10 cas rapportés dans le monde)**

- **Les Signes Cliniques :**

- Signes neurologiques**

- Douleurs abdominales** , constipation , distension abdominale et diminution des borborygmes

- augmentation des borborygmes et diarrhées sont plus rares

- Absence de syndrome inflammatoire** clinique et biologique

- nausées , vomissements , tachycardie , HTA , douleurs des extrémités , du cou et du thorax , céphalées , faiblesse musculaire , perte de la sensibilité.....

- **Diagnostic positif :**

- En phase **Aigüe** : **élévation du Porphobilinogène** urinaire dans les 3 formes AIP , HCP et VP

On dispose actuellement d'un **kit rapide qui permet un diagnostic très fiable**

Une fois le diagnostic biochimique fait il est possible de mettre en évidence **les mutations géniques par biologie moléculaire :**

-HMBS dans AIP

-CPOX dans HCP

-PPOX dans VP

-ALAD dans ADP

Par ailleurs , la Biologie moléculaire va permettre de dépister les cas familiaux

- A ce jour ont été identifié :
 - 375 mutations (Porphyrie Aigue Intermittente)
 - 60 mutations (CoproPorphyrie Héréditaire)
 - 165 mutations (Porphyrie Variegata)
 - 12 mutations (Porphyrie par Déficit en ALA-dshydratase)

➤ **Traitement :**

- Analgésiques pour les douleurs abdominales
- Phénothiazines pour nausées et vomissements
- Benzodiazépines pour l'insomnie
- Hème sous forme de hématin (3 à 4mg)
- Greffe de foie

PORPHYRIE CUTANEE TARDIVE

- C'est la plus fréquente des Porphyrines
- Liée à 1 **déficit en Uroporphyrinogène décarboxylase hépatique (URO-D)**
- Transmission **Autosomique Dominante**
- **On distingue 2 types :**
 - Type 1 (forme sporadique) : Asymptomatique
 - Type 2 : Symptomatique**

Le déficit en URO-décarboxylase est partiel (50%) et n'explique pas à lui seul la symptomatologie ; il se surajoute d'autres facteurs génétiques et environnementaux .

- **La Porphyrurie Cutanée Tardive peut être également Acquisée , secondaire à 1 hépatite C ou certains toxiques**
- **Sur le Plan clinique :**
 - Photosensibilité avec dermatose bulleuse** au niveau des zones exposées à la lumière
 - Hyperpigmentation
 - Hirsutisme du visage
 - Signes d'hépatopathie** chronique (ictère , cirrhose)
 - Signes de surcharge en fer** qui résultent d'une transmission simultanée du gène de l'hémochromatose



Case 10/15/16/17/18/19/20



- Le diagnostic est confirmé par **l'étude des Porphyrines urinaires** :
 - Excrétion accrue d'Uroporphyrinogène I et III** , et à une degré moindre de Coproporphyrinogène
 - L'activité URO-décarboxylase est diminuée (50%) dans les érythrocytes dans les Types 2 et Normale dans le Type 1

C'est la recherche de mutations qui pose le diagnostic de certitude
- Traitement :
 - saignées pour réduire la surcharge en fer
 - Chloroquine-Phosphate : 125mg 2 fois/semaine qui mobilise l'excès de porphyrine hépatique et augmente l'élimination





Résumé

1-Maladies orphelines

- Un seul centre de Prise en charge en France :
« Centre Français des Porphyrries »
- Adresse : Paris
- www.porphyrie.net
- Numéro de téléphone : +33(01)47606334
- Urgences 24h/24 : +33(01)47606331

2-Fréquence :

- Pour la « **Porphyrie aiguë intermittente** »
 - en Suède : 1cas sur 10 000
 - en Angleterre : 3 cas sur 10 000
 - en France : 1 cas sur 1600

-Pour la « **Porphyrurie Erythropoietique Congénitale** »

-1 cas sur 2 à 3 millions d'habitants

3-Les signes cliniques :

-Age d'apparition : adulte et enfant

-2 Groupes : selon le tissu où se produit l'anomalie métabolique

-Hépatiques

-Erythropoïétiques

- **Présence de lésions cutanées bulleuses** ou par des **sensations douloureuses aiguës des parties exposées au soleil**

-**Crises neurologiques** dans les porphyries hépatiques aiguës

- **Douleurs abdominales intenses** (très souvent accompagnées de nausées, vomissements et constipation)

- **Troubles psychiques**

-Porphyrurie variegata et coproporphyrurie héréditaire : **photosensibilité cutanée.**

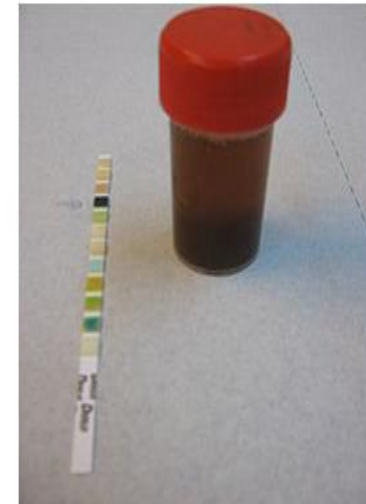
-**Anémie Hémolytique**

4-Suspicion de diagnostic :

-Dosage des **Porphyrines et des précurseurs** :

- Porphobilinogène
- Hydroxymethylbilane
- Uroporphyrinogène I $\sim + III$
- Coproporphyrinogène

dans les milieux biologiques (**Urines** , Selles , Sang)



5-Diagnostic de certitude :

dosage enzymatique , biologie moléculaire

CAS CLINIQUE

- Femme de 32 ans , sans antécédents personnels ou familiaux , hospitalisée en janvier 2005 pour crises douloureuses abdominales intenses , répétées , avec nausées , vomissements , constipation .
- A consulté en février 2004 pour tableau clinique identique
- Diagnostic évoqué : volvulus intermittent du coecum car au scanner et à la coelioscopie « dilatation colique droite + angle colique droit mobile »
- Evolution : nombreuses récurrences de ces crises , altération Etat Général et perte de 14 kg
- Décision thérapeutique : hémicolectomie droite avec anastomose iléocolique
- Post-opératoire : syndrome confusionnel et intenses douleurs abdominales justifiant une reprise chirurgicale : « Péritonite diffuse avec liquide péritonéal trouble , sans cause évidente
- Toilette péritonéale et iléostomie de décharge
- Persistance d'une grande agitation et de troubles de la vigilance ; scanner cérébral normal
- Patient transférée en Réanimation ; à son admission , cotée 9 sur échelle de Glasgow ; suivait du regard sans répondre aux ordres simples ; pas de déficit focalisé ni de signe méningé ; TA = 12/8 ; Tachycardie à 120/minute ; pas de fièvre mais polypnée ; Saturation en O₂ à 92% sous 15 litres ; bilan rénal correct

- Râles bronchiques à l'auscultation ; téléthorax = syndrome alvéolaire interstitiel bilatéral ; échographie cardiaque = fonction ventriculaire gauche normale mais dilatation des cavités droites ; pas de thrombose des membres inférieurs à l'échodoppler
- A cause de la persistance de l'agitation et de l'hypoxie , patiente intubée et ventilée
- Apparition d'une instabilité hémodynamique nécessitant l'utilisation de noradrénaline avec fièvre et le scanner met en évidence plusieurs abcès péritonéaux et rétro-utérins nécessitant des drainages + antibiotiques (Amoxicilline et Imipenem pendant 8 jours) puis relai par Amphotericine B
- Constatation d'urines foncées qui font pratiquer un dosage urinaires des porphyrines en urgence :
 - uroporphyrines urinaires = 875 $\mu\text{mol/L}$ (N : < 50)
 - coproporphyrines urinaires = 537 $\mu\text{mol/L}$ (N : < 200)
 - acide aminolévulinique = 85 mmol/L (N : < 38)