

# PORFIRIAS

*Rodríguez Alvarez ML, Rodríguez de Alba Galofre M, Panadero Carlavilla FJ*

Las porfirias son un grupo de trastornos hereditarios o adquiridos en los mecanismos de producción de determinadas enzimas específicas que intervienen en la vía de biosíntesis del grupo hem (componente de la hemoglobina, responsable del transporte del hierro). Como resultado se producen y excretan en exceso metabolitos intermedios que se acumulan en diversos tejidos, ocasionando síntomas neuroviscerales (dolor abdominal, alteraciones psiquiátricas y síntomas neurológicos) y/o síntomas cutáneos, casi siempre relacionados con estados de fotosensibilidad. Los principales productores de porfirinas del organismo son el hígado y la médula ósea. En la médula ósea se sintetizan para generar las cantidades de hemoglobina necesarias, y en el hígado se utilizan para formar otras sustancias. El diagnóstico de dicho grupo de enfermedades se basa en identificar el metabolito producido y/o excretado en exceso en las eritrocitos, plasma, orina y/o heces.

## METABOLISMO DE LAS PORFIRINAS

Las porfirinas son estructuras cíclicas tetrapirrólicas que, al unirse con diversos metales, forman metaloporfirinas. De éstas, la que tiene mayor importancia biológica es la que contiene hierro, ya que interviene en el ciclo de formación del grupo hem. Los precursores de las porfirinas son incoloros, pero cuando se exponen a la luz y al oxígeno, espontáneamente se convierten en porfirinas que poseen un color intenso y son fluorescentes al exponerse a luz ultravioleta. En su forma biológica activa, el hem se une a varias proteínas para formar hemoproteínas, incluyendo la hemoglobina, la mioglobina y todos los citocromos, que en conjunto con otros compuestos intervienen en múltiples reacciones de oxidación e hidroxilación.

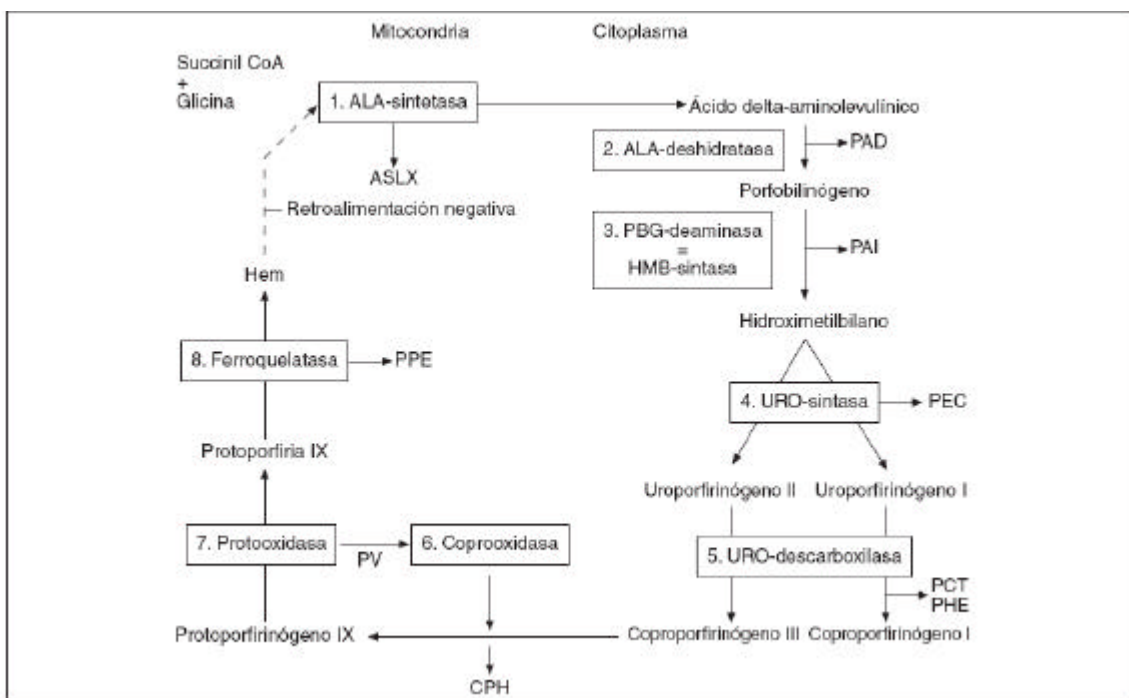
La biosíntesis del hem procede de la glicina y de la succinil-CoA, involucrando a 8 diferentes enzimas presentes en la médula ósea y en el hígado. El control de la producción del hem es regulado principalmente por la ALA-sintetasa, y ésta lo es a su vez por un proceso de retroalimentación (feed-back) en función de la propia concentración del hem. La ALA-sintetasa es inducida fácilmente y responde con prontitud al incremento de los requerimientos de hem, por ejemplo, tras la administración de medicamentos que requieren del citocromo P450 para su metabolismo.

En la Figura 1 se resumen la vía biosintética del hem y las diferentes porfirias.

## CLASIFICACION

Existen ocho enzimas en el ciclo metabólico de formación del hem y, con excepción de la ALA-sintetasa, la deficiencia en la producción de cada una de ellas es asociada con una forma de porfiria (Figura 1). Clásicamente se clasificaban en porfirias **hepáticas** o **eritropoyéticas** (Tabla 1) de acuerdo al sitio principal de expresión del defecto enzimático (hígado o médula ósea). En las porfirias eritropoyéticas encontraremos un aumento de porfirinas libres en los hematíes, situación que no se produce en las porfirias hepáticas.

También se pueden clasificar según su sintomatología predominante en **agudas** o **cutáneas**. Las agudas se caracterizan por alteraciones neurológicas y bioquímicamente por sobreproducción de precursores de porfirinas, mientras que las cutáneas se manifiestan con fotosensibilidad y una excesiva producción de porfirinas.



**Figura 1.** Vía biosintética del hem en el ser humano y las porfirias. ASLX: anemia sideroblástica ligada al cromosoma X; PAD: porfiria ALL-deshidratasa; PAI: porfiria aguda intermitente; PEC: porfiria eritropoyética congénita; PCT; porfiria cutánea tarda; PHE: porfiria hepatoeritropoyética; CPH: coproporfiria hereditaria; PV: porfiria variegata; PPE: protoporfiria eritropoyética; ALA: ácido delta-aminolevulínico; URO: uropofirinógeno.

Tabla 1. Clasificación Porfirias	
Según localización del defecto enzimático	Según sintomatología predominante
<b>Hepáticas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⌘ Porfiria aguda intermitente (PAI)</li> <li>⌘ Plumboporfiria</li> <li>⌘ Porfiria variegata (PV)</li> <li>⌘ Coproporfiria Hereditaria (CPH)</li> <li>⌘ Porfiria cutánea tarda (PCT)</li> </ul>	<b>Agudas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⌘ Porfiria aguda intermitente (PAI)</li> <li>⌘ Plumboporfiria</li> <li>⌘ Porfiria variegata (PV)</li> <li>⌘ Coproporfiria Hereditaria (CPH)</li> </ul>
<b>Eritropoyéticas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⌘ Porfiria eritropoyética congénita (PEC)</li> <li>⌘ Protoporfiria eritropoyética (PPE)</li> </ul>	<b>Cutáneas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⌘ Porfiria variegata (PV)</li> <li>⌘ Coproporfiria Hereditaria (CPH)</li> <li>⌘ Porfiria cutánea tarda (PCT)</li> <li>⌘ Porfiria eritropoyética congénita (PEC)</li> <li>⌘ Protoporfiria eritropoyética (PPE)</li> </ul>

### PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE (PAI)

Es la forma más frecuente de las Porfirias Agudas. Ha sido denominada también “Porfiria Sueca” por la prevalencia en ese país (1/1000). Su prevalencia se estima en 1-2/15.000. Es la forma más severa de las porfirias agudas y probablemente la más común de las porfirias genéticas

La PAI se hereda de forma autonómica dominante y se asocia a un déficit parcial de la enzima **porfobilinógeno deaminasa** (PBG-D) causado por una gran variedad de mutaciones en el gen que la codifica, localizado en el cromosoma 11q24.1-q24.2, y que se encuentra en todos los tejidos. Menos del 10-20% de los portadores del gen mutado presentan síntomas clínicos de la enfermedad. La mayoría de los portadores permanecen asintomáticos si no concurren factores desencadenantes. La alteración principal es una disfunción neurológica, que puede afectar al sistema nervioso periférico, autónomo y central.

## Cuadro clínico

Los síntomas (Tabla 2) comienzan en la pubertad o entre los 30 y 40 años. Es más frecuente la sintomatología en las mujeres. El curso es variable, pudiendo aparecer desde ligeros dolores (musculares, abdominales, cefalea, etc.) hasta ataques intensos y de difícil tratamiento. La mayoría de los ataques agudos remiten espontáneamente y el paciente se recupera en mayor o menor medida. Algunos ataques pueden llegar a producir parálisis. Los episodios agudos pueden recurrir tras períodos más o menos largos de estar asintomáticos.

<b>Tabla 2. Síntomas y signos de la PAI</b>
<i>Sistema nervioso autónomo</i> <ul style="list-style-type: none"><li>⌘ Dolor abdominal</li><li>⌘ Náuseas y vómitos</li><li>⌘ Anorexia</li><li>⌘ Estreñimiento</li><li>⌘ Retención urinaria</li><li>⌘ Taquicardia</li></ul>
<i>Sistema nervioso periférico</i> <ul style="list-style-type: none"><li>⌘ Dolores musculares, articulares y debilidad</li><li>⌘ Polineuropatía de predominio motor</li><li>⌘ Alteraciones musculatura de la mano (con deformidad permanente)</li><li>⌘ Alteraciones musculatura del tronco (que ocasiona parálisis respiratoria)</li><li>⌘ Daño axonal por desmielinización parcheada en nervios motores</li></ul>
<i>Sistema nervioso central</i> <ul style="list-style-type: none"><li>⌘ Trastornos de la conducta</li><li>⌘ Convulsiones</li><li>⌘ Cefaleas</li><li>⌘ Parálisis nervios craneales</li><li>⌘ Trastornos visuales, ojos prominentes</li><li>⌘ Trastornos hipotalámicos (secreción inapropiada de hormona antidiurética, elevación hormona tiroidea)</li><li>⌘ Afectación ganglios basales (trastornos del movimiento)</li><li>⌘ EEG anormal: enlentecimiento generalizado, signos de focalización</li></ul>
<i>Signos clínicos</i> <ul style="list-style-type: none"><li>⌘ Taquicardia sinusal</li><li>⌘ HTA</li><li>⌘ Hipotensión postural</li><li>⌘ Reflejos tendinosos disminuidos o ausentes</li><li>⌘ Anormalidad sensorial</li><li>⌘ Afectación de los nervios craneales</li><li>⌘ Espasmos de la arteria retiniana</li></ul>

El ataque agudo puede precipitarse por diversos factores endógenos o exógenos. La mayoría de ellos se asocian a un incremento en la actividad de la ALA-sintetasa (ALAS-N) en el hígado. Dicha enzima es limitante en la biosíntesis del hem en este órgano. Este incremento, unido a la deficiencia parcial de la actividad de la PBG-D, conduce a la acumulación de ALA y PBG, desencadenando un ataque agudo. Existen al menos cinco diferentes clases de factores precipitantes:

- ⌘ **Factores endocrinos:** la enfermedad es más común en mujeres, especialmente en el periodo premenstrual. Los estrógenos sintéticos y progestágenos son conocidos como inductores de porfirina. Por otro lado, las mujeres con PAI a menudo mejoran durante el embarazo, a pesar del aumento en la concentración de varias hormonas esteroideas.
- ⌘ **Aporte calórico:** un factor precipitante es la nutrición inadecuada con un reducido aporte calórico. El ayuno o una dieta pobre en calorías puede inducir a la hemo oxigenasa microsomal hepática con el consiguiente descenso de las concentraciones hepáticas del hem, y la pérdida de la hemo supresión ejercida por la ALA-

sintetasa, iniciándose los síntomas del ataque. Un adecuado suplemento calórico puede reducir la excreción de ALA y PBG y suprimir los síntomas clínicos.

- ✍ **Drogas y medicamentos:** muchos medicamentos, como los barbitúricos y ciertos esteroides, tienen la capacidad de inducir al citocromo P450, aumentando la demanda de síntesis del hem y la actividad de la ALAS-N, puesto que la mayor parte del hem sintetizado en el hígado se utiliza para la síntesis de las enzimas del citocromo P450.
- ✍ **Estrés:** enfermedades intercurrentes, infecciones, cirugía, exceso de alcohol conducen a un aumento de la frecuencia de los ataques. Una inexplicada respuesta visceral o psiquiátrica al estrés puede hacernos sospechar sobre la posible existencia de una porfiria aguda intermitente.
- ✍ **Tabaco:** los componentes químicos del tabaco como los hidrocarburos policíclicos aromáticos son inductores del citocromo P450 y de la síntesis del hem. Dejar de fumar puede traer consigo una reducción de la frecuencia de los ataques en pacientes con porfirias agudas.

### **Diagnóstico**

Los pacientes que expresan una clínica de PAI, así como los individuos con enfermedad latente, presentan incrementos variables en la excreción de ALA y PBG en la orina entre los ataques, pudiendo ser incluso valores normales, fundamentalmente de ALA. En la mayoría de los casos, el inicio de un ataque agudo se acompaña de incrementos en la excreción de estos precursores, y en los casos más severos, la orina puede adquirir un color oscuro debido a la alta concentración de porfobilina, un producto de la autooxidación del PBG.

Los ataques agudos también se asocian con una elevación en la concentración plasmática de ALA, PBG y porfirinas, que habitualmente son indetectables. A pesar del bloqueo enzimático a nivel de la PBG-D, la producción de hemoglobina y bilirrubina suele ser normal, y **los pacientes con PAI no suelen tener anemia ni ictericia.**

Cuando un síntoma neurovisceral sugiere que existe una porfiria hepática, se debe determinar la excreción urinaria en orina de 24 horas de ácido delta-aminolevulínico, porfobilinógeno y porfirina. La excreción normal de ALA es menor de 7mg en 24 horas y la de PBG es menor de 4mg en 24 horas. En un ataque de PAI se elevan hasta valores que pueden llegar a ser hasta 10 veces superiores al normal. La presencia de una concentración normal de PBG excluye el diagnóstico de PAI como causa de los síntomas existentes.

Ante la sospecha de PAI, la determinación de HMB-sintasa en los eritrocitos es útil para confirmar el diagnóstico y para la detección selectiva de los miembros asintomáticos de la familia (la mayoría de los heterocigotos asintomáticos, latentes, con déficit de HMB-sintasa presentan una eliminación urinaria normal de ALA y PBG). En menos de un 5% de los casos, la deficiencia se detecta sólo en las células no eritroides (fibroblastos, linfocitos, hepatocitos), donde se puede detectar la deficiencia de HMB-sintasa o bien mediante análisis de ácido desoxirribonucleico (ADN), técnica aún no extendida.

### **Tratamiento**

El tratamiento se basa en dos aspectos: la prevención de futuros ataques y el tratamiento de los ataques agudos.

**Prevención:** mediante un adecuado aporte nutricional, evitando las drogas y medicamentos que se sepa que empeoran la porfiria y tratando de forma inmediata cualquier infección o enfermedad intercurrente. La administración nasal o subcutánea de análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) induce una menopausia química que inhibe la ovulación y reduce la incidencia de ataques perimenstruales en algunas mujeres

con exacerbaciones cíclicas de la enfermedad. La administración por vía intravenosa de aproximadamente 3 mg/kg de hem una o dos veces por semana se ha visto efectiva en algunos pacientes para la prevención de ataques. Los pacientes deben conocer todos los factores que desencadenan los ataques agudos.

**Ataques agudos:** un 1% de los ataques agudos pueden ser fatales. La mayoría de los pacientes requerirán un tratamiento hospitalario. Todos los medicamentos que pueden exacerbar las porfirias hepáticas se deben evitar así como el tabaco y el alcohol.

Las fenotiazinas pueden ser útiles para las náuseas y los vómitos, así como para conseguir la relajación. La hipertensión y la taquicardia se pueden tratar con propanolol. Si se produce una convulsión durante un ataque agudo se debe descartar que no exista hiponatremia, chequeando la osmolaridad plasmática y los electrolitos y corrigiéndolos con restricción hídrica si fuera necesario. La gabapentina es útil en el control de las crisis epilépticas. Para el dolor severo los analgésicos narcóticos, como la morfina, son útiles.

Todas las infecciones intercurrentes deben ser tratadas. Se debe de realizar una espirometría para detectar de forma temprana una parálisis bulbar, considerando la respiración mecánica ante un empeoramiento. Los casos severos se deben tratar con la administración intravenosa de carbohidratos (dextrosa), suministrando un mínimo de 400 g de carbohidratos al día. La sobrecarga de carbohidratos reduce la excreción de los precursores urinarios porque reduce su sobreproducción y la producción de las porfirinas, al reprimir la actividad de la ALA-sintasa. La nutrición parenteral puede ser necesaria en pacientes que no toleran la alimentación oral.

**Preparados intravenosos de hemina:** su uso se recomienda si no existe mejoría del ataque agudo tras la administración de carbohidratos durante al menos dos días. Puede salvar la vida cuando se emplea de forma precoz en los ataques severos, especialmente en aquellos que se acompañan de una parálisis bulbar. La hemina se puede administrar en forma de hematina, hemalbúmina o en hemina arginato. La hematina para inyección puede causar flebitis al administrarla por vía intravenosa, aunque se pueden minimizar los efectos administrándola a través de una vía central. También puede causar coagulopatía. La hemina arginato y la hemalbúmina tienen el mismo efecto que la hematina, pero con menos probabilidad que ésta de causar flebitis. La dosis inicial recomendada es de 3-4 mg/kg por vía intravenosa, una vez al día durante 10-15 minutos y durante 4 días (aunque a veces se requieren hasta 14 días) dependiendo de los signos y síntomas. Se debe vigilar la coagulación.

**Otros agentes:** análogos del hem sintéticos producen un descenso del catabolismo del hem e incrementan su concentración hepática. Estos agentes disminuyen la eliminación de ALA, PBG y/o porfirinas en pacientes con PAI y porfiria variegata. En las porfirias agudas que se acompañen de fotosensibilidad se debe evitar ante todo la exposición al sol y atender a los cuidados de la piel.

## **PLUMBOPORFIRIA O PORFIRIA DE DOSS**

Es la forma más rara de porfiria. La herencia es de carácter autosómico recesivo. La anomalía reside en una hipoactividad eritrocitaria y medular de la enzima **ALA-deshidratasa**. La actividad de esta enzima está alterada en la intoxicación por plomo, de ahí que se la conozca también por plumboporfiria.

Como consecuencia se eleva notablemente la excreción urinaria de ALA, mientras que la de PBG está dentro de los límites normales. La concentración eritrocitaria de protoporfirina está algo aumentada. La actividad de ALA-D está marcadamente disminuida en los eritrocitos y en células no eritroides.

La sintomatología es similar a la de la PAI pero se diferencia de ésta por la falta de sobreproducción de PBG. En la deficiencia heterocigoto de ALA-deshidratasa los individuos afectados se hallan asintomáticos, pero son especialmente sensibles a los efectos del plo-

mo, pudiendo, por tanto, presentar signos y síntomas de saturnismo con plumbemias apenas elevadas.

Las medidas profilácticas y terapéuticas reseñadas respecto a la PAI son igualmente aplicables a este tipo de porfiria.

### **PORFIRIA VARIEGATA (PV) o PROTOPORFIRIA HEREDITARIA**

Es una porfiria hepática de rasgo autonómico dominante. Se le conoce también como "Porfiria Sudafricana" por su elevada prevalencia entre la población blanca de dicho país (alrededor de 20.000 portadores). Con menos frecuencia se ha detectado en diversos países y su prevalencia parece ser elevada en Finlandia. Con excepción de Sudáfrica, no hay diferencias raciales o geográficas.

Se debe a la deficiencia de la **protoporfirinógeno-oxidasa**, que se transmite de forma autosómica dominante. Se han detectado ya unas 77 mutaciones en el gen que codifica la síntesis de la enzima responsable. La mayoría de los portadores son asintomáticos.

#### **Cuadro clínico**

Se denomina *variegata* al poder manifestarse el ataque agudo con síntomas neuroviscerales, fotosensibilidad cutánea, o ambas, o de una forma latente.

Los pacientes pueden padecer crisis porfíricas idénticas a las asociadas a la porfiria aguda intermitente y a la coproporfiria hereditaria o presentar un cuadro de fotodermatosis indistinguible clínica e histológicamente del de la porfiria cutánea tarda, aunque la fotosensibilidad es más común y las lesiones tienden a ser más crónicas.

#### **Diagnóstico**

La concentración urinaria de ALA y PBG suele ser normal durante las fases quiescentes y se incrementan durante las crisis. **Uno de los rasgos más característicos de la PV es la elevada excreción fecal de porfirinas, con predominio de la protoporfirina sobre la coproporfirina** y la presencia de porfirinas ligadas a péptidos (porfirina X). En plasma de los casos sintomáticos se detecta un pico de fluorescencia característico, lo que permite el diagnóstico rápido.

#### **Tratamiento**

La identificación y evitación de los factores precipitantes es esencial. El tratamiento de los síntomas neuroviscerales es similar al descrito para la PAI.

### **COPROPORFIRIA HEREDITARIA (CPH)**

La enfermedad está causada por la hipoactividad de la enzima **coproporfirinógeno-oxidasa** y se conocen 21 mutaciones distintas del gen. La actividad defectuosa es objetivable en el tejido hepático, linfocitos y fibroblastos. Su transmisión es autonómica dominante.

#### **Cuadro clínico**

Al igual que la PV puede ser mixta, es decir, manifestarse clínicamente con crisis agudas y/o con el síndrome clínico característico de la PCT. Los casos sintomáticos, excepcionales, suelen presentar con mayor frecuencia crisis porfíricas que lesiones dérmicas, idénticas a las de la PAI y PCT respectivamente. Aunque la expresividad clínica de los ataques agudos es baja en cuanto a frecuencia en intensidad, se han comunicado casos de tetraplejía y parálisis de la musculatura respiratoria, incluso de evolución fatal. En todos los casos que presentaron crisis fue evidente la actuación de factores desencadenantes.

#### **Diagnóstico**

El aumento de la excreción urinaria y sobre todo fecal de la coproporfirina III permite sospechar el diagnóstico. La eliminación urinaria de precursores (ALA y PBG) se mantiene normal durante las fases quiescentes y se eleva durante las crisis. Los portadores asintomáticos pueden presentar una excreción normal de porfirinas, por lo que su detección es posible mediante la comprobación de la hipoactividad enzimática o por estudio del DNA.

### Tratamiento

Las crisis deben ser evitadas y tratadas con las mismas medidas indicadas para la PAI. Los pacientes con lesiones cutáneas deberán evitar la exposición solar.

### **PORFIRIA CUTANEA TARDA (PCT)**

También denominada porfiria hepatocutánea tarda no sólo por ser el hígado el lugar donde predominantemente se origina el trastorno metabólico, sino también por la hepatopatía que casi siempre acompaña a la enfermedad. Es la variedad más frecuente, y la causa más frecuente de fotosensibilidad ampollosa. Es la única porfiria que puede ser adquirida y responde bien a los tratamientos. Su prevalencia media estimada sería 1/10000 personas, aunque es variable entre zonas geográficas (1/2000 en España, 1/25000 en Estados Unidos) y predomina en el sexo masculino.

El defecto fundamental reside en una hipoactividad hepática de la enzima **uroporfirinógeno-descarboxilasa**, lo que origina una acumulación y excreción incrementada de uroporfirina y de otras porfirinas responsables de los procesos de fotosensibilización. Al igual que en otras variedades de porfirias, la PCT puede presentarse en forma homocigota. En tal caso (porfiria hepatoeritrocitaria) la doble herencia anómala recibida (del padre y de la madre) da lugar a un profundo defecto enzimático, a un masivo y precoz acúmulo de porfirinas y por tanto a una extrema o marcadísima fotosensibilización.

Según la actividad enzimática en hematíes y la cuantificación de la proteína enzimática se distinguen los siguientes subtipos:

- ✍ **Esporádica o tipo I** es la más frecuente (alrededor del 80% de los casos) y en ella la actividad enzimática es normal en los hematíes y está disminuida en el tejido hepático, pudiendo alcanzar valores normales tras la remisión de la enfermedad. El término esporádica hace referencia a la ausencia de antecedentes familiares. Se desconoce el origen de esta PCT llamada esporádica pero parece que el alcohol, los estrógenos, la sobrecarga férrica y los virus de hepatitis inactivan la enzima en aquellos individuos predispuestos.
- ✍ **Familiar o tipo II**: alrededor del 20% de los pacientes con PCT muestran una actividad y una concentración de uroporfirinógeno-descarboxilasa eritrocitaria disminuidas en un 50% del valor normal. Este defecto enzimático se transmite con carácter autosómico dominante.
- ✍ **Tipo III**: el déficit enzimático se localiza solamente en el hígado (como en las formas adquiridas) pero existe historia familiar. La edad de comienzo de las manifestaciones clínicas es tan tardía como en el tipo I.
- ✍ **Tóxica o adquirida**: algunos compuestos aromáticos polihalogenados y polibrominados son capaces de inducir en el hombre previamente sano y en el animal de laboratorio una PCT por inhibición de la uroporfirinógeno-descarboxilasa hepática. La tetraclorodibenzodioxina muestra una actividad porfirinógena mucho más intensa, si bien para ello se requiere su administración crónica.

### Clínica

El término *tarda* hace referencia a la tardía edad de comienzo de las manifestaciones clínicas: quinta década de la vida en los varones y cuarta en las mujeres. Hay casos precoces en el tipo familiar, en la PCT tóxica o en los casos desencadenados por anticoncepti-

vos orales. Es más frecuente en varones que en mujeres. La sobreproducción y acúmulo de las porfirinas se detectan en plasma, orina e hígado. La enfermedad puede remitir en algunos casos cuando se suprimen los factores precipitantes.

✍ **Síndrome dérmico:** se produce un síndrome de fotosensibilidad crónica o retardada, pero a menudo el paciente no relaciona su sintomatología con la exposición solar. Lo más frecuente es la fragilidad cutánea y la formación de ampollas tensas de contenido seroso o serohemático en zonas expuestas, especialmente el dorso de las manos (Figura 2). Se forman erosiones y costras de lenta curación que dejan zonas con cicatrices atróficas, quistes miliares y frecuentemente hiper o hipopigmentación. En dos tercios de los enfermos existe hipertricosis facial, de predominio malar y periorbitario (Figura 3); es más prominente en mujeres y a veces es el primer signo clínico. También es frecuente el daño actínico crónico y el envejecimiento cutáneo. Puede observarse una piel amarillenta, engrosada, con arrugas y formación de comedones y quistes.

Se ha descrito en el 2-30% de los pacientes (casos de larga evolución y no tratados) cambios esclerodermiformes en la piel de la cabeza y parte superior del tronco

✍ **Hepatopatía** es clínicamente poco expresiva, histológicamente muy variable y de evolución lentamente progresiva. La lesión hepática de la PCT depende más del alcohol ingerido o de la infección por virus de hepatitis que de la propia porfiria. Por ello su pronóstico es variable. En la PCT la evolución de la hepatopatía está determinada por la siderosis ya que el hierro inhibe la actividad del sistema enzimático cuya deficiencia origina la enfermedad. La sobrecarga férrica pues, altera el metabolismo del hemo. El riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma está aumentado en estos pacientes respecto a la población general.



Figura 2. Lesiones cutáneas en PCT



Figura 3. Hipertricosis malar y periorbitaria

### **Factores precipitantes**

- ✍ **Alcohol:** es uno de los mayores factores de riesgo de padecer PCT por diversos mecanismos: aumento de la absorción intestinal de hierro, estimulación de la ALA-S hepática por inducción del citocromo P450, producción de radicales libres y hepatotoxicidad directa.
- ✍ **Estrógenos:** tanto anticonceptivos orales, terapias sustitutivas posmenopáusicas e incluso tratamientos del cáncer de próstata actúan probablemente por inducción de la ALA-S.
- ✍ **Hierro:** tiene un importante papel, siendo la inactivación de la uroporfirinógeno-descarboxilasa un proceso dependiente del hierro. La mayoría de los pacientes con PCT tienen siderosis hepática y aumento de la ferritina. La depleción del



hierro consigue remisiones de la enfermedad y restaura la actividad enzimática, mientras que la administración de hierro acelera el inicio de la enfermedad y/o produce recaídas.

- ✍ **Infecciones víricas crónicas:** tanto el virus de la hepatitis C como el VIH se han asociado a PCT. La prevalencia del VHC en pacientes con PCT sería superior a la de la población general. El virus desencadenaría la PCT en pacientes predispuestos o con factores exógenos añadidos. El VIH se ha asociado con modificaciones de la excreción urinaria de porfirinas, y parece un factor de riesgo independiente. La asociación de VHC y VIH parece ser un factor de riesgo más potente que cada virus independientemente.

**Diagnóstico** En la PCT se produce un aumento de porfirinas totales en orina, heces y plasma. Las coproporfirinas pueden estar aumentadas, pero la relación uroporfirinas/coproporfirinas estará más de tres veces elevada por el gran aumento de las uroporfirinas. Los precursores (ALA y PBG) en orina son normales.

Si la eliminación de porfirinas alcanza cierta magnitud, la orina adquiere una tonalidad oscura, vinosa o seudocolúrica y tras su agitación se forma una espuma no amarillenta sino blanca.

La excreción fecal de coproporfirina suele estar moderadamente incrementada, debido a la eliminación de otras porfirinas. Las porfirinas eritrocitarias son normales, excepto en la variedad homocigota, en la que se incrementa la protoporfirina.

La determinación de la actividad o de la concentración de la uroporfirinógeno-descarboxilasa eritrocitaria sólo permitirá comprobar valores disminuidos en los individuos afectados de la variedad tipo II o familiar. La actividad no se relaciona con la sintomatología, y no siempre es fiable para distinguir los tipos de PCT.

A diferencia de otras porfirias, podemos encontrar niveles elevados de hierro y ferritina en sangre, con aumento de la saturación de transferrina.

Los valores de transaminasas están modestamente incrementados en el 60-80% de los casos. Si el paciente no está infectado por el virus de la hepatitis C, tales enzimas suelen normalizarse cuando se alcanza la remisión completa.

### **Tratamiento**

- ✍ **Medidas generales:** durante la fase clínica o bioquímicamente activa de la enfermedad se recomendará al paciente evitar y protegerse frente a la exposición solar. La supresión de los factores desencadenantes (alcohol, estrógenos, hidrocarburos) puede inducir la remisión del proceso.
- ✍ **Flebotomías:** tratamiento clásico pero que sigue siendo de elección en la mayoría de los casos. Se cree que actúa deplecionando los depósitos de hierro hepático. Se realizan extracciones ambulatorias de 250-500 mL semanales hasta que la hemoglobina baje de 12g/dL o la ferritina llegue al límite inferior de la normalidad. Es el tratamiento más adecuado cuando existe una sobrecarga de hierro, consiguiendo remisiones prolongadas y normalización de las porfirinas y sobrecarga férrica. El tratamiento tarda una media de 13 meses en conseguir estos efectos. Lo primero que mejora son las lesiones ampollosas (2-3 meses), después la fragilidad cutánea (6-9 meses) y por último la hipertricosis y los cambios en la pigmentación y esclerodermiformes. La duración de las remisiones es variable, pero suelen ser de 30-36 meses. Está contraindicado en pacientes con cardiopatías, neuropatías, anemias o tendencia a la hipotensión arterial.
- ✍ **Antipalúdicos:** alternativa a las flebotomías cuando no se pueden hacer o cuando no existe sobrecarga férrica importante. Para algunos autores es el

primer tratamiento de elección. Se administran dosis bajas semanales de 250-500 mg de cloroquina ó 200-400 mg de hidroxiclороquina por vía oral. Consiguen remisiones bioquímicas más rápidas que las flebotomías (6 meses), tardando más la clínica (20 meses). Las remisiones son menos prolongados y algunos pacientes no responden bien. Si se combinan con las flebotomías las remisiones pueden ser más rápidas (3-4 meses).

- ✗ **Eritropoyetina:** de elección en pacientes con insuficiencia renal y en diálisis, especialmente si existe anemia asociada.
- ✗ **Desferroxiamina:** quelante del hierro que disminuye la sobrecarga férrica. Produce un efecto más rápido que las flebotomías, pero es más caro y requiere una bomba de infusión subcutánea. Puede estar indicado en los casos en que las flebotomías estén contraindicadas, como en los pacientes con insuficiencia renal crónica y anemia.

### **PORFIRIA ERITROPOYETICA CONGENITA (PEC) o PORFIRIA DE GÜNTHER**

Fue la primera porfiria descrita (Günther, 1911) y se la considera extremadamente rara. Es una de las porfirias menos frecuentes (200-300 casos en el mundo) pero es la más mutilante. La supervivencia a largo plazo de los casos de inicio infantil graves está disminuida por las complicaciones hematológicas, infecciosas o derivadas del tratamiento. Se asocia a una deficiencia muy profunda en la actividad de la enzima **uroporfirinógeno-sintetasa**, que lleva a la acumulación masiva de uroporfirinas en huesos, eritrocitos, piel y dientes, con excreción de grandes cantidades de porfirinas en orina y heces y fotosensibilidad grave. La herencia es de carácter autosómico recesivo y se han descrito al menos 40 mutaciones del gen.

#### **Cuadro clínico**

Los síntomas se presentan en los primeros meses de vida. El primer signo que alarma a la familia es la orina roja (tonalidad vino tinto) que mancha el pañal del bebé.

Hay una sensibilidad extrema a la luz solar que desde la infancia se manifiesta con intensas lesiones dérmicas en las zonas expuestas. La formación continuada de ampollas y su posible infección lleva a la formación de cicatrices, deformidades y frecuentemente mutilaciones en zonas acras. Las puntas de los dedos de las manos resultan progresivamente amputadas, con lesiones óseas y rigideces cicatriciales. La hiperpigmentación melánica y la hipertrichosis facial son a veces muy acusadas.

También sufren las consecuencias los cartílagos nasales y auriculares, por lo que la facies adopta un aspecto muy característico. Las frecuentes zonas esclerodermiformes pueden originar alopecia del cuero cabelludo y pérdida de cejas y pestañas. A menudo, los pacientes refieren fotofobia y presentan conjuntivitis crónica, queratitis, ectropion y cataratas, con repercusiones evidentes sobre la visión.

Otro signo característico es la coloración marrón oscuro de los dientes a simple vista, sobre todo de leche (eritrodoncia) (Figura 4) que se vuelve rosa-rojiza bajo luz ultravioleta por la acumulación de uroporfirina en la dentina (Figura 5).

En ocasiones existe anemia hemolítica de diversa consideración, que presenta un curso intermitente e imprevisible y condiciona la también común esplenomegalia. Puede requerir transfusiones e incluso la extirpación del bazo.

#### **Diagnóstico**

Actualmente es posible el diagnóstico prenatal en parejas con riesgo de tener hijos afectados. El líquido amniótico será de color rosado o rojo oscuro, y en él se detectará la presencia de uroporfirinas. También puede estudiarse la actividad de la enzima en células de líquido amniótico cultivadas o de las vellosidades coriónicas.

La presencia de niveles altos uroporfirinas tipo I en orina son diagnósticos de la enfermedad y también estarán elevadas en los eritrocitos. En las heces y eritrocitos también puede haber pequeñas cantidades de coproporfirinas. Con luz de Wood se demuestra la fluorescencia de la orina, los eritrocitos y los dientes (Figura 3).

### Tratamiento

- ✍ **Protección solar:** se debe evitar en lo posible la exposición a la luz solar y a fuentes de luz ultravioleta mediante ropa, sombreros y gafas solares adecuados. La mayoría de las cremas protectoras tienen escasa utilidad. Se requieren filtros que contengan óxido de zinc o dióxido de titanio, los cuales suelen ser rechazados por los pacientes por antiestéticos. Las infecciones cutáneas requieren tratamiento adecuado para evitar cicatrices y mutilaciones.
- ✍ **Transfusiones sanguíneas:** las transfusiones sanguíneas son a menudo imprescindibles, incluso de forma frecuente. Pueden frenar la eritropoyesis y disminuir la producción de porfirinas en la mitad de los casos, reduciendo la fotosensibilidad. Los inconvenientes son el riesgo de sobrecarga férrica y transmisión de infecciones.
- ✍ La **esplenectomía** puede mejorar la anemia hemolítica, reducir la eritropoyesis y el número de transfusiones requeridas en algunos pacientes.
- ✍ El **trasplante de médula ósea** ha demostrado ser el tratamiento más eficaz en pacientes con PEC. Produce una marcada reducción de los niveles de porfirinas y una franca mejoría de la fotosensibilidad y la hemólisis.
- ✍ **Terapia génica experimental:** la transferencia in Vitro del gen normal de la uroporfirinógeno-cosintetasa en células humanas deficientes de esta enzima mediante lentivirus, ha conseguido una completa restauración de la actividad enzimática y supresión del acúmulo de porfirinas. aunque la eficacia in vivo es impredecible y se necesitan estudios previos en animales.

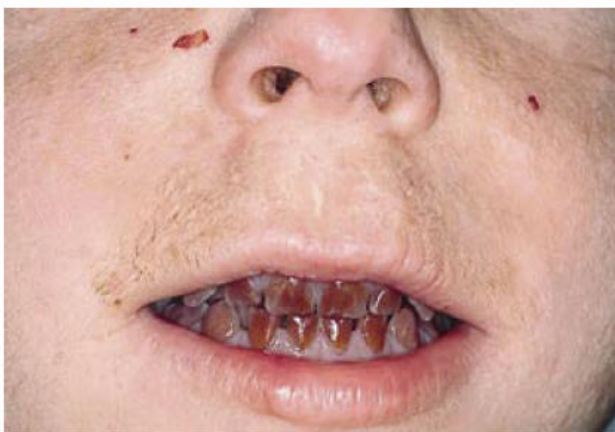


Figura 4. Eritrodontia en un paciente con PEC



Figura 5. Fluorescencia dental en paciente con PEC

### **PROTOPORFIRIA ERITROPOYETICA (PPE)**

Está causada por una deficiencia parcial de la enzima **ferroquelatasa**, en el último paso de la formación del hem. La protoporfirina se acumula en eritrocitos, plasma y heces. **No se detecta en orina ya que no es hidrosoluble**. La herencia tiene carácter autosómico dominante, aunque la transmisión parece seguir un patrón más complejo. Es más frecuente que la PEC, con una prevalencia entre 1/75.000 y 200.000. Se conocen más de 50 mutaciones del gen.

## Clínica

- ✍ **Afectación cutánea:** La sintomatología se inicia en la primera década de la vida. Se produce un cuadro de fotosensibilidad minutos después de la exposición solar, a diferencia del resto de porfirias. En zonas expuestas a la luz solar el paciente nota una sensación urente aguda, con posterior desarrollo de eritema, edema e incluso petequias, púrpura y vesículas, que pueden persistir y dejar erosiones y costras (aunque de forma menos común que en otras porfirias cutáneas). No encontraremos hipertrichosis, hiperpigmentación ni quistes miliares. Si se produce exposición solar intensa y repetida encontraremos un engrosamiento progresivo de la piel dándole un aspecto envejecido, con acen tuación de los pliegues, especialmente evidente en el dorso de la nariz, región peribucal y nudillos.
- ✍ **Afectación hepatobiliar:** se produce en 25-30% de los pacientes y condiciona el pronóstico. La incrementada eliminación biliar de bilirrubina y de protoporfirina favorece la formación de cálculos que contienen concentraciones muy elevadas de dicha porfirina. Los cristales de protoporfirina pueden obstruir los conductos biliares intrahepáticos y producir inflamación y fibrosis periportal. No existe ningún parámetro que pueda predecir una futura afectación hepática, pero existen signos bioquímicos que permiten detectar precozmente la insuficiencia hepática: incremento de los niveles de protoporfirinas intraeritrocitarias, disminución simultánea de su excreción fecal y aumento de coproporfirinas en orina.
- ✍ **Afectación hematológica:** entre el 25-50% de los pacientes presentan una anemia microcítica e hipocroma leve o moderada secundaria al déficit enzimático y consiguiente disminución de la eritropoyesis.

## Diagnóstico

**La aparición de fotosensibilidad inmediata sin aparición de ampollas en un niño es muy sugestiva del diagnóstico** y puede ser confirmado demostrando la concentración elevada de protoporfirinas libres en eritrocitos, plasma y heces, hallazgo muy específico de la PPE. Las porfirinas en orina son normales. En plasma puede detectarse un pico máximo de fluorescencia a 634nm.

## Tratamiento

- ✍ **De la afectación cutánea:** evitar exposición solar incluso con ropas y filtros físicos. No existe ningún tratamiento específico que haya demostrado eficacia en los ensayos clínicos. El tratamiento más usado y aconsejado es la administración oral de dosis altas de  $\beta$ -carotenos, que se acumulan en la piel y absorben las moléculas de oxígeno reactivo activadas por las protoporfirinas. Este tratamiento aumenta la tolerancia al sol y mejora la fotosensibilidad en el 80% de los pacientes. Una alternativa sería la administración oral de L-cisteína, que también puede mejorar la fotosensibilidad, habiendo demostrado su eficacia en ensayos clínicos. Los síntomas agudos pueden mejorar con la administración de antihistamínicos y/o corticoides.
- ✍ **De la afectación hepatobiliar:** ningún tratamiento ha demostrado ser efectivo, pero es importante evitar los fármacos hepatotóxicos, alcohol y dietas hipocalóricas. Se han utilizado ácidos biliares, que aumentan la excreción hepática de protoporfirinas y pueden mejorar la colestasis. La administración de colestiramina puede impedir la reabsorción entérica de porfirinas y aumentar su excreción fecal. El trasplante hepático estaría indicado en los casos de deterioro rá-

pido de la función hepática con colestasis severa y en casos de cirrosis hepática establecida. Aunque no es curativo puede mejorar la fotosensibilidad

✍ **Terapia génica experimental:** se ha conseguido insertar ADN con el gen normal de la ferroquelatasa en fibroblastos cultivados in vitro a través de virus, lo cual ha conseguido una actividad normal de la enzima. También se ha conseguido con retrovirus transferir la secuencia de ADN normal de la ferroquelatasa en células madre hematopoyéticas de ratones con PPE y luego estas células han sido transferidas a otros ratones con PPE, lo cual produce una disminución de la concentración de protoporfirinas y mejoría de la fotosensibilidad.

<b>Porfiria</b>	<b>Clínica</b>	<b>Enzima</b>	<b>Herencia</b>	<b>Diagnóstico</b>
Aguda intermitente (PAI)	Dolor abdominal, neuropatía motora, alteraciones gastrointestinales	Porfobilinógeno-deaminasa	AD	?ALA y PBG ? porfirinas urinarias
Coproporfiria hereditaria (CPH)	Lesiones cutáneas	Coproporfirinógeno-oxidasa	AD	?ALA y PBG ?Coproporfirinas en orina y heces
Variegata (PV)	Lesiones cutáneas Síntomas neuroviscerales	Protoporfirinógeno-oxidasa	AD	Fluorescencia en plasma ? protoporfirinas en heces
De Doss o plumboporfiria	Dolor abdominal	ALA-deshidratasa	AR	?ALA y coproporfirinas en orina Porfirinas en heces normal
Cutánea tarda (PCT)	Lesiones cutáneas Hepatopatía	Uroporfirinógeno-descarboxilasa	AD	ALA y PBG normales ? porfirinas en orina y heces
Eritropoyética congénita (PEC)	Lesiones severas cutáneas. Anemia hemolítica	Uroporfirinógeno-sintetasa	AR	ALA y PBG normales ? porfirinas en orina y heces ? protoporfirinas eritrocitarias
Protoporfiria eritropoyética (PPE)	Fotosensibilidad aguda Afectación hepatobiliar	Ferroquelatasa	AD	? protoporfirina IX eritrocitaria

## **CONCLUSIONES.-**

**1.- Las porfirias son un grupo de enfermedades donde lo que existe de base es un trastorno enzimático en la vía de síntesis del grupo hem, responsable del transporte de hierro. Este hecho desencadena el acúmulo de metabolitos intermedios que se acumulan en diversos tejidos del organismo**

**2.- Los síntomas capitales son : dolor abdominal, alteraciones psiquiátricas y trastornos neurológicos, acompañando a la aparición de lesiones cutáneas, generalmente relacionadas con fotosensibilidad**

**3.- Como en tantas ocasiones, el mecanismo de la enfermedad se basa en la acción de una serie de desencadenantes, factores exógenos que interactúan sobre una base genética preexistente. Dentro de estos factores desencadenantes debemos mencionar la nutrición inadecuada, factores hormonales y endocrinos, el estrés, el abuso del alcohol ( en determinadas porfirias ) y el tabaco**

4.- Existen varias clasificaciones, las más utilizadas son las que se basan en la localización de la alteración enzimática existente (PORFIRIAS ERITROPOYETICAS VS HEPATICAS) y la que se basan en la sintomatología predominante ( PORFIRIAS CUTANEAS VS AGUDAS)

5.- Existe un amplio espectro de manifestaciones clínicas que oscilan desde ligeras lesiones cutáneas , generalmente ampollosas o leves dolores abdominales, hasta importantes e invalidantes cuadros psiquiátricos, dolores incoercibles o incluso parálisis de la musculatura respiratoria o afectación bulbar , pudiendo ocasionar el fallecimiento del enfermo durante el ataque.

6.- El diagnóstico, dentro de un cuadro clínico compatible, se basa en la determinación de porfirinas en orina y en heces, analizando la relación existente entre ambas; en el hallazgo de porfirinas totales elevadas o de precursores (ALA, PBG, ácido delta aminolevulínico) , así como de trastornos del hierro, la ferritina y la saturación de la transferrina

7.- En la porfiria hepatocutánea tarda es el hígado el lugar donde predominantemente se origina el trastorno metabólico, y suele existir una hepatopatía que casi siempre acompaña a la enfermedad. Es la variedad más frecuente, y la causa más frecuente de fotosensibilidad ampollosa. Es la única porfiria que puede ser adquirida y responde bien a los tratamientos.

8.- El tratamiento varía en función de la existencia de uno u otro tipo de porfiria. En general se basa en la evitación de factores desencadenantes (alcohol, estrógenos, exposición solar, etc.) y en la administración de quelantes del hierro (desferroxamina), flebotomías, antipalúdicos (cloroquina, hidroxiclороquina); así como en el tratamiento de cualquier complicación, incluidas cualquier infección concomitante que pudiese aparecer

## Referencias

1. **Sassa S.** The porphyrias. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 56-67
2. **Kauppinen R.** Porphyrias. *Lancet* 2005; 365: 241-52. *Son dos artículos extensos y densos, cuya lectura es aconsejable para aquellos profesionales realmente interesados en este tema*
3. **Gómez R, Monge N, Calvo A, Fraga S.** Porfirias agudas. Ataques agudos de porfiria. *Semergen* 2004; 30 (8) 386-90. *A diferencia de los anteriores, esta publicación en una revista "clásica" de atención primaria presenta un enfoque mucho más "asequible" para el lector profano*
4. **Thadani H, Deacon A, Peters T.** Diagnosis and management of porphyria. *BMJ* 2000; 320: 1647-51
5. **Peters TJ, Sarkany R.** Porphyria for the general physician. *Clin Med* 2005; 5:275-81
6. **Plancer M.** Porfiria aguda. *Gastr Latinoam* 2004; 15(2): 163-67
7. **Muñoz C, Herrero C.** Porfirias cutáneas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2005; 33(5): 193-210
8. [www.porfiria.org](http://www.porfiria.org)
9. [www.porphyría-europe.com](http://www.porphyría-europe.com)