

PROTOCOLO DE ATENCIÓN A PACIENTES CON PORFIRIAS CUTÁNEAS

- I. RECUERDO DEL CONCEPTO DE PORFIRIAS
- II. CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS
- III. CLÍNICA
 - III.1 PORFIRIAS CUTÁNEAS
 - III.1.1 PORFIRIA CUTÁNEA TARDA
 - III.1.2 PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA
 - III.1.3 PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA
 - III.1.4 PORFIRIA HEPATOERITROPOYÉTICA
 - III.2 PORFIRIAS MIXTAS
- IV. CUADRO HISTOPATOLÓGICO
- V. DIAGNÓSTICO
- VI. TRATAMIENTO
- VII. CUADROS Y ANEXOS

PUNTOS CLAVE

- Las porfirias (P) son enfermedades ocasionadas por el déficit de alguno de los enzimas de la cadena metabólica del Hemo lo que determina una hiperproducción de porfirinas (Pfs).
- En función del enzima afectado, y de las Pfs formada en exceso, la P resultante puede cursar con sintomatología cutánea (hiperfragilidad o fotosensibilidad cutáneas) o extracutánea (crisis agudas viscerales y neurológicas).
- La causa de la alteración enzimática puede ser debida a factores genéticos (mutaciones o deleciones que pueden transmitirse de forma heterocigota, homocigota o doble heterocigota) y factores adquiridos (agentes tóxicos, infecciones víricas como hepatitis C ó virus de la inmunodeficiencia humana).
- Las formas graves pueden conducir a mutilaciones faciales y de las extremidades y/o a complicaciones extracutáneas importantes (anemia hemolítica o fallo hepático agudo).
- El diagnóstico de las P requiere estudios bioquímicos, enzimáticos y a veces genéticos.
- El tratamiento de las P varía según la forma de la que se trate. Se emplean desde medidas convencionales clásicas (fotoprotección, flebotomía, antipalúdicos orales) hasta el trasplante de hígado y de médula ósea.
- Es posible llevar a cabo el diagnóstico prenatal de las formas graves de P y se ha avanzado en las bases del tratamiento mediante la biología molecular.

I. RECUERDO DEL CONCEPTO DE PORFIRIAS

Se denomina con el nombre de porfirias a un grupo de enfermedades poco frecuentes ocasionadas por alteración de la vía metabólica del Hemo. La deficiencia, inactivación o degradación de alguno de los enzimas de dicha vía determina la producción excesiva de metabolitos intermedios (porfirinas), y su cúmulo en los tejidos origina manifestaciones patológicas. Porfiria y porfirinas son palabras que derivan del griego porphyros = rojo, por su característica fluorescencia roja con luz de 400-410 nanómetros (banda de Soret).

Las porfirinas (Pfs) poseen una estructura cíclica tetrapirrólica, con enlaces metínicos. (-CH=), que determinan su capacidad de resonancia y, al absorber las radiaciones de la luz ultravioleta larga, ocasionan reacciones fotodinámicas.

Si bien el Hemo se sintetiza en todas las células del organismo para sus funciones respiratorias y de óxido-reducción, principalmente se genera en las células eritropoyéticas para la síntesis de la hemoglobina y en las del parénquima hepático para la síntesis de los citocromos y de las hemoproteínas.

II. CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

Las porfirias pueden clasificarse en función de diversos parámetros: el lugar donde se sintetizan las porfirinas, la herencia, la deficiencia enzimática o la clínica (Cuadro 1) Para la exposición, y basándonos en la mayor facilidad para el lector, seguiremos la clasificación clínica.

III. CLÍNICA DE LAS PORFIRIAS CUTÁNEAS

III.1. PORFIRIAS CUTANEAS

Se denominan así porque la sintomatología predominante se localiza en la piel. Pueden presentarse con dos tipos de manifestaciones:

1. Síndrome agudo de fotosensibilidad con lesiones eritemato-edemato-purpúricas en zonas expuestas a la luz y
2. Síndrome subagudo de hiperfragilidad cutánea con ampollas y erosiones por traumatismos mínimos

III.1.1. PORFIRIA CUTÁNEA TARDA

Es la más frecuente de todas. Se suele subdividir en cuatro tipos (PCT tipos I, II, III y IV) en función del carácter esporádico (PCT.I), familiar (PCT.II y PCT.III) o inducido por un tóxico (PCT.IV). Se debe a una deficiencia de uroporfirinógeno-decarboxilasa (UP-D). En la PCT.II el defecto enzimático se halla en todas las líneas celulares, incluidos los eritrocitos, mientras que en los tipos I y III el defecto se expresa únicamente los hepatocitos. La PCT.I es, con mucho, la más frecuente (aproximadamente 80% de los casos). El gen que codifica la UP-D ha sido

clonado y se halla en el cromosoma 1. Se han descrito diversas mutaciones y deleciones que determinan la rápida degradación del enzima y su deficiencia en las formas familiares de la enfermedad (tipos II y III).

Existen una serie de factores que desencadenan la PCT tipo I y su hepatopatía. El alcohol, los agentes hepatotóxicos, el virus de la hepatitis C (VHC) y el de la inmunodeficiencia humana (VIH) son relevantes para su aparición en sujetos predispuestos. La proporción de pacientes de PCT I infectados por el VHC es elevada (del orden del 75% en nuestra experiencia), aunque variable según el país o la zona geográfica. Asimismo los pacientes afectados de PCT I son, con frecuencia, portadores homocigotos, heterocigotos o heterocigotos compuestos de mutaciones de la hemocromatosis, lo cual explicaría el por qué existe una tendencia a la siderosis hepática. La inactivación de la UP-D puede ser debida a la acción inhibitoria competitiva del uroporfometano resultante de la oxidación parcial del uroporfirinógeno por un citocromo P450, a través de un mecanismo ferredoxina dependiente.

La **PCT.I (esporádica)** se suele observar en varones de más de 40 años, frecuentemente con antecedentes de etilismo crónico. Los tipos II y III se inician en la infancia. La clínica se caracteriza por un síndrome de hiperfragilidad cutánea, con ampollas serohemorrágicas y erosiones por traumatismos mínimos en zonas fotoexpuestas, sobre todo dorso de las manos. Es típico que coexistan ampollas, erosiones, costras y cicatrices sobre las que aparecen quistes de milium (Figuras 1, 2 y 3). A ello se asocia hipertrichosis, sobre todo malar (Figura 4), dermatosis actínica crónica con pigmentación oscura difusa y elastoidosis en la cara con presencia de quistes y comedones lo que justifica el nombre de “elastoidosis con quistes y comedones de Favre y Racouchot”, así como piel romboidal en la nuca. En las formas de inicio en la infancia (PCT.II y PCT.III) hay hipertrichosis difusa facial (“cara de simio”) y de las extremidades.

Cuando la PCT.I lleva larga evolución pueden aparecer lesiones esclerodermiformes en tronco, cuello, escote, cara o cuero cabelludo, que progresan lentamente y no presentan *lilac ring*. Pueden complicarse con calcificaciones y en la cabeza ocasionan alopecia.

En la PCT.I la *afectación hepática* es prácticamente constante. Suele tratarse de una hepatopatía asintomática con alteración poco marcada del funcionalismo hepático y moderada elevación de las transaminasas y fosfatasas alcalinas. No hay correlación entre clínica, analítica y alteración del hígado, por lo que se requieren estudios no invasivos de imagen (ecografía) y, a veces, biopsia hepática, si bien la determinación de los niveles séricos del aminopéptido del procolágeno III es asimismo valiosa para determinar si existe fibrosis hepática.

La *hepatopatía* evoluciona lentamente desde la hepatitis crónica a la cirrosis y en 5 a 15 por ciento de los casos se desarrolla un carcinoma hepatocelular. Los factores de riesgo para este último son el sexo masculino, la edad superior a 50 años, la larga evolución, la cirrosis y la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

En todos los tipos de PCT la *orina* es oscura por su elevado contenido en porfirinas, con fluorescencia roja a la luz de Wood. Es característico el patrón de excreción de porfirinas en orina y heces (Cuadro 2). En orina la más abundante es la uroporfirina (UP) seguida de la porfirina heptacarboxílica (7COOH), mientras que en las heces se halla una porfirina pentacarboxílica muy característica denominada isocoproporfirina (IsoCP) cuya determinación es de gran utilidad para el diagnóstico de laboratorio de la enfermedad.

La PCT en sus tres tipos evoluciona de forma crónica, si bien pueden existir variaciones en la expresión de la sintomatología, con periodos ricos en manifestaciones y otros de latencia clínica que no indican necesariamente curación.

III.1.2. PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA

La PPE es la segunda porfiria cutánea en frecuencia tras la PCT.I. Se debe a la deficiencia en ferroquelatasa (Fq), y el gen que la codifica se halla en el cromosoma 18. Diversas mutaciones, deleciones e inserciones de base pueden determinar el defecto de la Fq. Si bien el modo de transmisión es complejo, la mayoría de casos aparecen como autosómicos dominantes aunque hay formas recesivas más raras. De hecho los pacientes tienen menos del 50% de actividad normal de la Fq mientras que los portadores poseen un déficit moderado. Ello indica que la aparición clínica del cuadro requiere el defecto heredado de un progenitor aparentemente sano y la coherencia de una variante de la Fq con expresión reducida del gen y de la que es portadora un 10% de la población. Los heterocigotos compuestos de la Fq defectuosa son quienes tienen mayor probabilidad de fallo hepático.

Suele manifestarse antes de los 6 años por un síndrome de fotosensibilidad con intolerancia al sol e incluso a la luz artificial. Tras una exposición relativamente corta a la luz aquejan quemazón o prurito en las zonas expuestas que, en parte, calma con compresas húmedas frías. Unos 15 a 40 minutos después de la exposición aparece eritema, edema y a veces púrpura en las zonas expuestas (sobre todo cara y dorso de las manos) a modo de quemadura solar intensa. Las zonas subocular y subnasal, menos expuestas, están respetadas y ello hace pensar en una reacción fototóxica. Las lesiones suelen presentar un límite bastante preciso. La tolerancia al sol es variable y cambiante. Si el paciente se expone a la luz, se torna más fotosensible en los días sucesivos. Las manifestaciones pueden aparecer desencadenadas por la luz artificial, no son evitadas por el cristal de ventana y con frecuencia se asocian a las provocadas por rascado. Pueden acompañarse de fiebre y malestar.

La sucesión de brotes determina que la piel expuesta se engruese, tome color amarillento con cicatrices varioliformes y pliegues profundos. Ello es característico en las mejillas, en torno a los labios, orificios nasales y nudillos. También se observa hipertrichosis facial debido a la fotosensibilidad.

La PPE puede ocasionar *alteraciones de otros órganos*, en particular afectación hepatobiliar. Como la PP se elimina por la bilis, es susceptible de generar litiasis por cálculos de la propia PP. Entre el 5 y el 10 por ciento de los pacientes desarrollan una hepatopatía de grado variable (desde hepatitis crónica colostática hasta, en un 1 por ciento, cirrosis incluso a edad temprana). El fracaso hepático puede ser brusco por lo que, si un paciente de PPE presenta ictericia, hay que considerar la posibilidad de que se trate de una situación crítica. Son indicativas la brusca elevación de la PP en sangre junto a su desaparición en heces, el aumento de la CP urinaria a la par que sube la bilirrubinemia y se elevan las transaminasas y las fosfatasas alcalinas. Las manifestaciones clínicas paralelas a la insuficiencia hepática, son la ictericia, el dolor abdominal y el aumento de la fotosensibilidad.

La expresión de la PPE es variada, desde casos atenuados que pueden llevar vida normal, hasta formas severas. Las más graves cursan con hepatopatía que puede conducir a la cirrosis y muerte por fallo hepático. Por ello están contraindicadas las drogas hepatotóxicas.

Recientemente se ha descrito la denominada PPE dominante ligada a X (PPE-X), que es debida a una mayor actividad de la ALA-S 2 a causa de una deleción que aumenta su función. Por ello, y a pesar de la normalidad enzimática de la ferroquelatasa, se produce una protoporfirina en cantidad superior a la requerida para la síntesis del Hemo y suficiente para provocar fotosensibilidad e incluso daño hepático. El proceso cursa con elevación de la PP en hematíes (en parte libre y en parte ZnPP).

III.1.3. PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA (PEC) (ENFERMEDAD DE GÜNTHER)

Es una rara enfermedad recesiva por deficiencia de uroporfirinógeno-III-cosintetasa (UPIII-coS), que determina una elevada formación de porfirinas isómeros I, predominantemente en la médula ósea. El gen que codifica el enzima se halla en el cromosoma 10. Las formas mutilantes de la enfermedad se observan sobre todo en los homocigotos para la mutación C73R (substitución cistina-arginina en posición 73) mientras que los dobles heterocigotos suelen desarrollar formas atenuadas.

Las manifestaciones comienzan en la infancia. La orina es de color rojizo y aparecen fotosensibilidad e hiperfragilidad cutáneas con ampollas y erosiones en zonas descubiertas (cara y manos) desencadenadas por la exposición a la luz y los traumatismos mínimos. Progresivamente las cicatrices, que originan fibrosis cicatricial, dan lugar a alteraciones mutilantes en la cara y las manos, principalmente de la nariz y los dedos que finalmente desaparecen y sólo queda un muñón (Figura 5). Existe también hipertrichosis facial y en extremidades. La orina es oscura y fluorescente con la luz de Wood.

Los *dientes* de la primera dentición son de color rojo oscuro (eritrodoncia) y también fluorescentes en luz de Wood debido al depósito de porfirinas en las sales cálcicas de la dentina y el esmalte (Figuras 6 y 7). Los huesos acumulan asimismo porfirinas y aparece osteodistrofia progresiva, osteólisis de las zonas fotoexpuestas y osteoporosis de *turnover* elevado.

Las porfirinas anormales sintetizadas en la médula ósea están presentes en los eritroblastos y eritrocitos, lo que determina brotes de hemólisis que pueden ser desencadenados por la luz (fotohemólisis). Ello ocasiona anemia hemolítica con reticulocitosis, disminución de la vida media de los eritrocitos y esplenomegalia progresiva.

La *fotosensibilidad ocular* provoca conjuntivitis, queratitis, pérdida de pestañas (madarosis), entropión y escleromalacia perforante.

III.1.4. PORFIRIA HEPATOERITROPOYÉTICA

Es una porfiria muy rara equivalente homocigota o doble heterocigota de la PCT familiar por lo que cursa con una deficiencia de UP-D mucho más importante que en la PCT (en la PHE su actividad está por debajo del 10% de lo normal mientras que en la PCT persiste el 50%).

La clínica suele comenzar en la infancia con fotosensibilidad e hiperfragilidad cutáneas manifiesta por ampollas, cicatrices de tendencia mutilante progresiva como en la PEC si bien no existe eritrodoncia ni anemia hemolítica (Figura 8). Se observan también hipertrichosis y lesiones esclerodermiformes (Figura 9). Asimismo pueden aparecer manifestaciones oculares como en la PEC.

La orina es oscura y fluorescente por su alto contenido en porfirinas. En la PHE se observa el mismo patrón de excreción que en la PCT: en orina UP y 7COOH y en heces IsoCP, ya que el enzima deficitario es el mismo (la UP-D). A pesar de la semejanza clínica con la PEC, al no ser una porfiria eritropoyética, el contenido en porfirinas en los eritroblastos y eritrocitos es normal por lo que no son fluorescentes.

La PEC y la PHE pueden ser de intensidad variable: graves y mutilantes o, raras veces, atenuadas y clínicamente semejantes a la PCT. Únicamente los estudios bioquímicos, enzimáticos y de biología molecular permiten establecer el diagnóstico correcto de éstas últimas.

III.2. PORFIRIAS MIXTAS

Hay dos tipos de PM, la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria. En las PM los pacientes pueden presentar brotes con manifestaciones agudas o bien lesiones cutáneas (presentes en aproximadamente un 60 % de los casos de PV y 5% de los de CPH) con hiperfragilidad cutánea e hipertricosis como en la PCT. En una misma familia se pueden encontrar pacientes con manifestaciones agudas y otros con sintomatología cutánea. La PV es autosómica dominante y se debe a la deficiencia de protoporfirinógeno oxidasa (PP-O). En ciertos países la PV es relativamente frecuente, como en Sudáfrica donde 1/300 de los habitantes de raza blanca son portadores del gen. Puede manifestarse por un síndrome neuro-abdominal agudo o un síndrome cutáneo semejante al de la PCT.

La CPH es un raro proceso dominante por deficiencia de coproporfirinógeno oxidasa (CP-O). Al igual que la PV, puede cursar con manifestaciones agudas o hiperfragilidad cutánea.

IV. CUADRO HISTOPATOLÓGICO

Las ampollas del síndrome de hiperfragilidad se caracterizan por su carácter no inflamatorio y hallarse aparentemente vacías de contenido. Se observa una dehiscencia dermoepidérmica que deja la epidermis en el techo, donde a veces es posible ver alguna célula en apoptosis, redondeada, eosinofílica con retracción del núcleo. La membrana basal, PAS positiva, queda adherida en parte al techo y en parte al suelo. Las papilas dérmicas conservan su relieve, lo que determina un característico aspecto en “dientes de sierra”. Si el proceso es crónico, los capilares de la dermis alta presentan manguitos PAS positivos. La inmunofluorescencia directa muestra depósitos inespecíficos lineares de IgG, IgM y C3 en la unión dermoepidérmica y alrededor de los vasos sanguíneos de la dermis como en la PPE.

En la PPE las alteraciones se desarrollan en las zonas de piel expuestas a la luz. Se observa un material homogéneo intensamente PAS positivo en torno a los capilares sanguíneos de la dermis superficial. La inmunofluorescencia directa muestra un depósito no específico de IgG, IgM y C3. La microscopía electrónica muestra que el material no es amorfo, sino que está constituido por reduplicación de la basal de los capilares.

Microscópicamente en la PCT, la biopsia hepática muestra un cilindro fluorescente en luz de Wood. Al microscopio pueden observarse manifestaciones variables de necrosis de los hepatocitos, esteatosis, infiltración inflamatoria, hemosiderosis y fibrosis portal y periportal. En la PPE con afectación hepática el cilindro de la biopsia es también fluorescente pero de forma efímera y existe un grado variable de inflamación y fibrosis, así como depósitos de PP, de color marrón brillante.

V. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Actualmente el diagnóstico de la PAI puede hacerse por análisis genético. El diagnóstico de laboratorio se expone en el Cuadro 2.

Las porfirias con síndrome de hiperfragilidad cutánea deben diferenciarse de otros procesos que pueden determinarla. En particular hay que tener en cuenta el penfigoide ampolloso, las epidermólisis ampollosas, la epidermólisis ampollosa adquirida y las seudoporfirias por medicamentos (ácido nalidíxico, fluoroquinolonas, furosemida, amiodarona, tetraciclinas, naproxeno, ciclosporina A). La seudoporfiria, con clínica de hiperfragilidad cutánea e histología

de la ampolla análoga a la de la PCT, puede también aparecer por uso prolongado de cabinas UVA y en los hemodializados. En la seudoporfirias las porfirinas y la UPgen-D son normales.

En todos estos casos la determinación de porfirinas en orina y heces (y en la insuficiencia renal, si el paciente no orina, en plasma) es negativa, mientras que en las porfirias el patrón de excreción permite la confirmación. Para la identificación de algunas variedades de porfiria (como la PEC) es necesaria la determinación de isómeros I mientras que para otras (PCT.II y PCT.III) puede ser necesario precisar la naturaleza, la intensidad y la extensión del déficit enzimático (presencia del déficit de la UP-D en el hígado y los eritrocitos en la PCT.II o sólo en el hepatocito en la PCT.I y PCT.III).

El síndrome de fotosensibilidad, es propio de la PPE, pero puede observarse en las fototoxias por medicamentos y en diversas dermatosis (reacciones fototóxicas, erupción polimorfa lumínica, urticaria solar, eczema atópico fotosensible, lupus eritematoso). Hay que investigar la fluorescencia de los hematíes con luz de Wood, positiva, si bien efímera, en la PPE y determinar la PP en hematíes y heces.

La diferenciación entre la PCT y la PV puede hacerse mediante la determinación del espectro de fluorescencia de la porfirinas en el plasma: en la PCT el pico está entre 618 y 620 nm, mientras que en la PV entre 624 y 627 nm.

VI. CONDUCTA A SEGUIR EN LAS PORFIRIAS

Se indican Cuadro 3 que es un algoritmo diagnóstico según manifestaciones clínica de fotosensibilidad y fragilidad cutánea, y precursores de porfirinas en orina, I y en el Cuadro 4 referido al control de los pacientes con PCT y PPE.

VII. TRATAMIENTO DE LAS PORFIRIAS CUTÁNEAS

En las **porfiria agudas y mixtas** es importante evitar las drogas susceptibles de desencadenar crisis agudas. Para éstas últimas se utilizan las perfusiones de suero glucosado y la infusión de Hemina.

En la **PCT** sigue en vigor la depleción de hierro por flebotomía, indicada cuando la ferritina está elevada; ello restaura la actividad de la UP-D. Por otra parte la cloroquina a dosis moderadas durante seis meses suele conseguir mejoría clínica y biológica persistente. Puede ser útil asociar ambas.

Los pacientes afectos de hemocromatosis mejoran con la flebotomía pero no con la cloroquina. Si existe una hepatitis C crónica puede estar indicado el interferón alfa.

Las **porfirias eritropoyéticas** evolucionan habitualmente con fotosensibilidad, por lo que la fotoprotección es obligatoria. En la PPE hay que proteger también de la luz artificial, ya que los pacientes son sensibles a radiaciones del espectro visible. La fotoprotección es muy importante en la PEC pues las lesiones fotoinducidas (como las de hiperfragilidad) llegan a ser mutilantes. Son necesarios fotoprotectores de amplio espectro, sobre todo físicos con óxido de cinc o dióxido de titanio.

En la PPE el agente más usado es el betacaroteno por vía oral que actúa como fotoprotector captando el oxígeno *singlet*. Puede administrarse cisteína, piridoxina, antihistamínicos

(terfenadina) para reducir la inflamación cutánea. El ácido quenodesoxicólico y la colestiramina se emplean para favorecer la excreción de la PP y evitar su cúmulo en el hígado. En los casos de fallo hepático se ha llevado a cabo con éxito el trasplante de hígado. Pero la fotosensibilidad que presentan los pacientes hace necesarias una serie de precauciones como la plasmaféresis previa, que puede asociarse a eritrocitoféresis, filtrar la luz de las lámparas del quirófano y mantener al paciente en la oscuridad los días anteriores a la intervención para evitar la reacción fototóxica con necrosis de las vísceras expuestas a la luz durante la intervención y la muerte del paciente. Ulteriormente el hígado trasplantado acumula de nuevo porfirinas por lo que se ha preconizado el doble trasplante hepático y de médula ósea.

En la PEC, además de la fotoprotección y la protección de traumatismos, se utiliza la esplenectomía para reducir la hemólisis, las transfusiones frecuentes o la administración de hidroxiurea para suprimir la formación excesiva de porfirinas. Para prevenir la osteólisis puede ser útil el pamidroato sódico. Pero el único tratamiento que corrige la deficiencia enzimática es el trasplante de médula ósea, que se ha llevado a cabo con éxito en algunos casos.

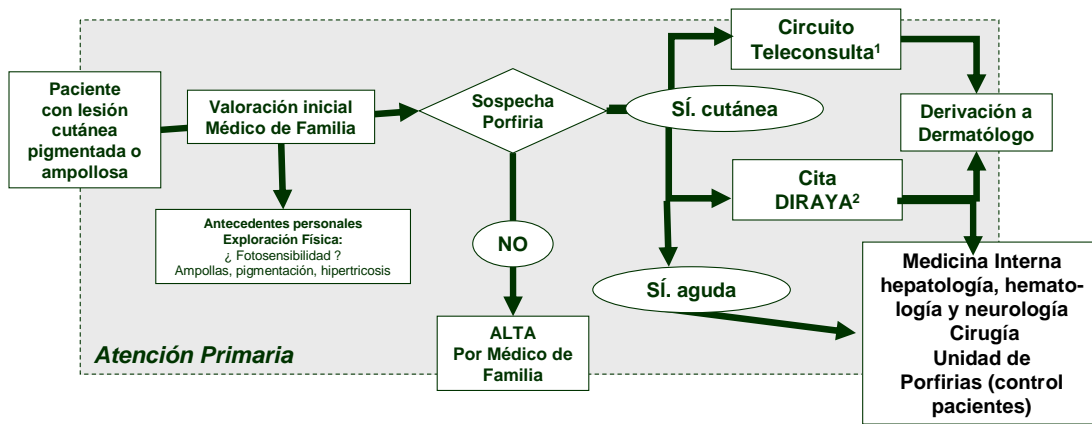
La terapia génica es una esperanza para el futuro. Se ha demostrado que en la PPE y en la PEC, la introducción mediante retrovirus del cDNA del enzima deficitario en fibroblastos en cultivo restablece la actividad enzimática normal. El diagnóstico prenatal de las formas severas se puede llevar a cabo determinando las porfirinas en el líquido amniótico y mediante biopsia corial para ver si el feto es portador de las mutaciones causales. Todo ello abre nuevos horizontes para el tratamiento y la prevención de las formas más graves de porfiria (Cuadro 5).

VIII ITINERARIO Y CUADRO DE DECISIONES DE LAS PORFIRIAS CUTÁNEAS

Presenta el itinerario del paciente con lesión pigmentada o ampollosa. Este itinerario es recomendado, al ser un circuito actual y validado por su funcionamiento en el Hospital Virgen Macarena de Sevilla. Otros centros y áreas asistenciales pueden adaptarlo a su organización interna, conservando los ítems principales para asegurar la asistencia homogénea y de calidad en todo el SSPA.

ITINERARIO Y CUADRO DE DECISIONES DE LAS PORFIRIAS CUTÁNEAS

ITINERARIO PORFIRIAS – 1 -
Cuadro de Decisiones en Atención Primaria

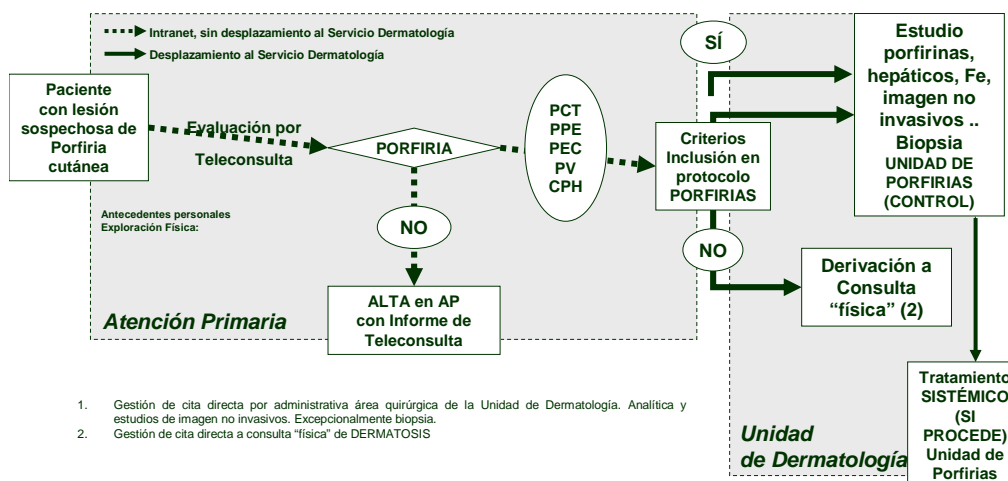


1. **Circuito Teleconsulta:** Conexión entre Centros de Atención Primaria de la Red de Teleconsulta y la Unidad de Lesiones Pigmentadas y Teledermatología
2. **Cita DIRAYA:** Circuito convencional mediante cita DIRAYA dirigida a la Consulta de Dermatología.

“Guía Asistencial de Porfirias en Andalucía”

Adaptado del Área Hospitalaria Virgen Macarena

ITINERARIO PORFIRIAS (TELECONSULTA) – 2 -
Cuadro de Decisiones en Atención Primaria

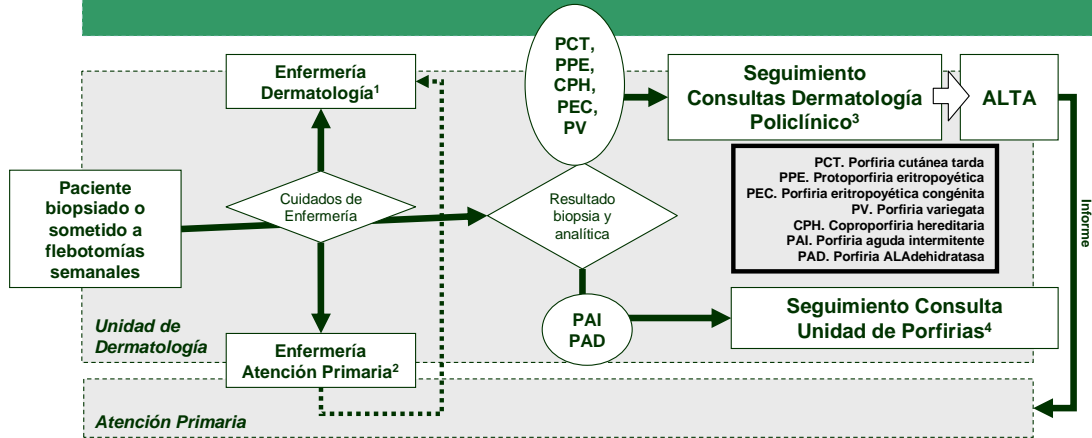


1. Gestión de cita directa por administrativa área quirúrgica de la Unidad de Dermatología. Analítica y estudios de imagen no invasivos. Excepcionalmente biopsia.
2. Gestión de cita directa a consulta "física" de DERMATOSIS

“Guía Asistencial de Porfirias en Andalucía”

Adaptado del Área Hospitalaria Virgen Macarena

**ITINERARIO PORFIRIAS - 3 -
Cuadro de Decisiones en Atención Primaria/ Enfermería. SEGUIMIENTO**

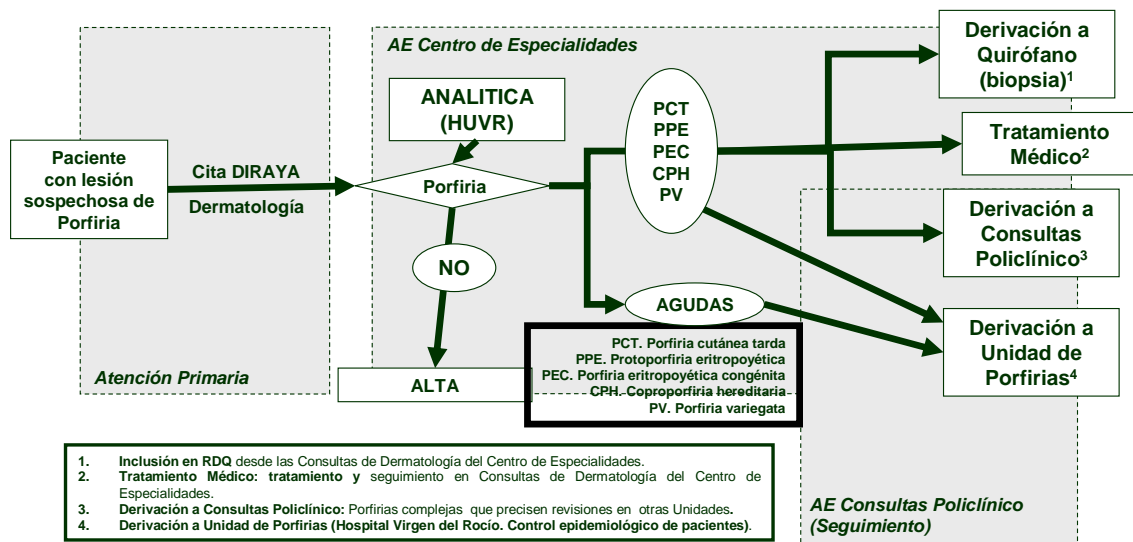


- Enfermería Dermatología:** aquellos casos biopsiados serán atendidos en la Consulta de Enfermería del Servicio de Dermatología También serán atendidos aquellos casos derivados desde Enfermería de Atención Primaria por complicaciones terapéuticas (en la biopsia, en las flebotomías).
- Enfermería de los Centros de Atención Primaria:** serán atendidos en el Centro de Salud aquellos casos que necesiten flebotomía semanales La presencia de complicaciones en las heridas quirúrgicas por biopsias serán derivados a la Consulta de Enfermería del Servicio de Dermatología. Los pacientes con dificultad para el desplazamiento serán atendidos por Enfermería de Atención Primaria en régimen de visita domiciliaria.
- El seguimiento hasta el alta** de pacientes con Porfirias cutáneas (PCT, PPE, PEC, PV) será llevado a cabo en las Consultas de Dermatología –
- Todos los casos de PORFIRIAS confirmados serán seguidos en la Consulta de la Unidad de PORFIRIAS (Localización Hospital Virgen del Rocío – Dr. Salvador García Morillo)

“Guía Asistencial de Porfirias en Andalucía”

Adaptado del Área Hospitalaria Virgen Macarena

**ITINERARIO PORFIRIAS – 4 -
Circuito Convencional -Cita DIRAYA-**



- Inclusión en RDQ** desde las Consultas de Dermatología del Centro de Especialidades.
- Tratamiento Médico:** tratamiento y seguimiento en Consultas de Dermatología del Centro de Especialidades.
- Derivación a Consultas Policlínico:** Porfirias complejas que precisen revisiones en otras Unidades.
- Derivación a Unidad de Porfirias (Hospital Virgen del Rocío. Control epidemiológico de pacientes).**

“Guía Asistencial de Porfirias en Andalucía”

Adaptado del Área Hospitalaria Virgen Macarena

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- * Bickers DR, Frank J: The porphyrias. En Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7 ed, New York, McGraw-Hill 2008; 1228-56.
- * Chuang TY, Brashear R, Lewis C: Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus: a case control study and meta-analysis of the literature. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 31-36.
- * De Salamanca RE: Alteraciones hepáticas en las porfirias. Med Clin 1997; 108: 709-15.
- * De Siervi A, Varela LS, Parera VE, Batlle AM, Rossetti MV: Diagnosis of latent acute intermittent porphyria by genetic analysis. Ann Clin Biochem 2001; 38: 149-152.
- * Ellervik C, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG: Hemochromatosis genotypes and risk of 31 diseases endpoints: metaanalyses including 66.000 cases and 226.000 controls. Hepatology 2007; 46: 1071-80.
- * Ged C, Herrero C, Lecha M, Mendez M, de Verneuil H, Mascaro JM. Clinically mild hepatoerythropoietic porphyria. Description of a new mutation and prenatal exclusion of an homozygous fetus. Arch Dermatol 2002; 138: 957-960.
- * Herrero C, Vicente A, Bruguera M, Ercilla MG, Barrera JM, Vidal J, Teres J, Mascaró JM: Is hepatitis C infection a trigger of porphyria cutanea tarda ?. Lancet 1993; 341: 788-789.
- * Lanino E, Morreale G, Faraci M, Dallorso S et al: Correction of severe congenital erythropoietic porphyria by BMT from an unrelated donor. Blood 2000; 96: 362b,
- * Lim HW, Pereira A, Sassa S, Kim M et al: Early stage HIV infection and hepatitis C virus infection are associated with elevated serum porphyrin levels. J Am Acad Dermatol 1998; 39 956-9.
- * Mascaró JM. Les Porphyries. In Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM: Dermatologie et Vénérologie. 4^a ed. Masson Paris 2004, pp 423-430.
- * Mascaró JM. Porfirias. En: Sober A, Torres V, Mihm M, S.Carpintero I, Camacho F, eds. Dermatología Práctica Ibero Latinoamericana. Cali-Colombia; Imprelibros SA, 2005: 917-24.
- * Phillips JD, Bergonia HA, Reilly CA, Franklin MR, Kushner JP: A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 5079-84.
- * Puy H, Gouya L, Deybach JC: Porphyrias. Lancet 2010; 375, 924-937.
- * Rand EB, Bunin N, Cochran W, Ruchelli E, Olthoff KM, Bloomer JR: Sequential liver and bone marrow transplantation for treatment erythropoietic protoporphyria. Pediatrics 2006; 118: 1896-99.
- * Whatley SD, Ducam S, Gouya L, Grandchamp B et al: C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyria without anemia or iron overload. Am J Hum Genet 2008; 83: 408-14.

CUADRO 1. CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

a) BASADA EN EL LUGAR DONDE SE SINTETIZAN LAS PORFIRINAS

A. Porfirias Hepáticas

1. Porfiria Aguda Intermitente (PAI)
2. Porfiria Variegata (PV)
3. Porfiria Cutánea Tarda (PCT)
4. Coproporfiria Hereditaria (CPH)

B. Porfirias Eritropoyéticas

1. Protoporfiria Eritropoyética (PPE)
2. Porfiria Eritropoyética Congénita (PEC)

b) BASADA EN LA HERENCIA

A. Porfirias Recesivas

1. Porfiria Eritropoyética Congénita (PEC)
2. Porfiria por deficiencia en ALA--D (PDALA)
3. Porfiria Hepatoeritropoyética (PHE)

B. Dominantes

1. Protoporfiria Eritropoyética (PPE)
2. Porfiria Aguda Intermitente (PAI)
3. Porfiria Variegata (PV)
4. Coproporfiria Hereditaria (CPH)
5. Porfiria Cutánea Tarda (PCT tipos II y III)

C. No Hereditaria

1. Porfiria Sintomática (PCT tipo I)
2. Porfiria Tóxica (PCT tipo IV)

c) BASADA EN EL DÉFICIT ENZIMÁTICO Y LA HERENCIA

A.- PORFIRIAS HEREDITARIAS			
ENZIMA	FENOTIPO		
	Un alelo mutante	Dos alelos mutantes	
	Autos. dominante	Autos. Reces.	Homocigoto
ALA-D	Normal	Déficit ALA-D	
UP I-S	PAI		PAI Homocig.
UP III-S	Normal	PEC	
UP-D	PCT Familiar		PHE
CP-O	CPH CPH Latente		CP Homocig. Hardero-P
PP-O	PV		PV Homocig.
Fq	PPE Normal	PPE rec.	PPE Homocig.
B.- NO HEREDITARIAS			
UP-D	PCT Esporádica (PCT tipo I)		
	PCT Tóxica (PCT tipo IV)		

d) BASADA EN LA CLÍNICA

A. Porfirias Agudas (PA)

1. Porfiria Aguda Intermitente (PAI)
2. Porfiria por deficiencia en ALA-D (D-ALA-D)

B. Porfirias Cutáneas (PC)

1. Porfiria Cutánea Tarda (PCT)
2. Protoporfiria Eritropoyética (PPE)
3. Porfiria Eritropoyética Congénita (PEC)
4. Porfiria Hepatoeritropoyética (PHE)

C. Porfirias Mixtas (PM)

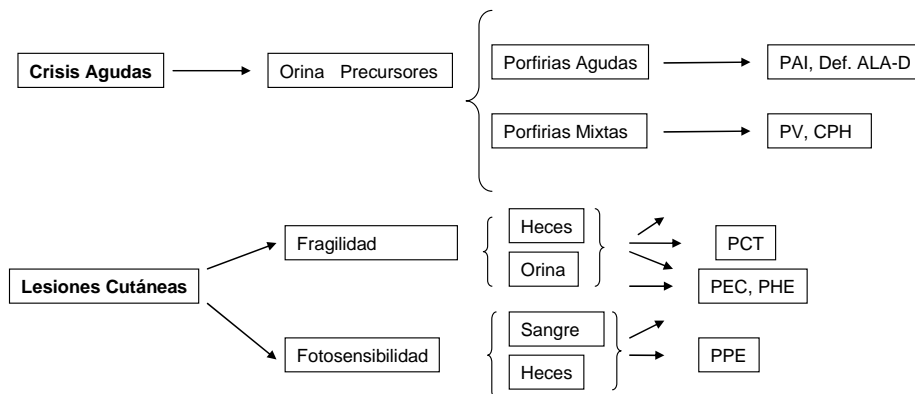
1. Porfiria Variegata (PV)
2. Coproporfiria Hereditaria (CPH)

CUADRO 2. PATRONES DE EXCRECIÓN DE PORFIRINAS EN LAS PORFIRIAS

Proceso	Enzima	Orina	Heces	GR
PAI	D-PBG	ALA, PBG		
ALA-D	ALA-D	ALA	CP, PP	ZnPP
PV	PPO	CP	PP,CP	
		Crisis agudas		
		ALA, PBG		
CPH	CO	CP	CP	
		Crisis agudas		
		ALA, PBG		
PCT	UP-D	UP, 7COOH	Iso-CP	
PHE	UP-D	UP, 7COOH	Iso-CP	ZnPP
PPE	Fq		PP	PP
PPE-X	Fq normal			PP, ZnPP
PEC	UP-III coS	UP, CP (Isómeros I)	CP (Isómeros I)	UP, CP (Isómeros I)

ALA= ácido delta-aminolevulínico; PBG= porfobilinógeno; UP= uroporfirina; 7COOH= porfirina hepta-carboxilica; CP= coproporfirina; Iso-CP= iso-coproporfirina; PP= protoporfirina; ZnPP= protoporfirina-Zn; UP-D= uroporfirinogeno-decarboxilasa; PPO= protoporfirinogen-oxidasa; CO= coproporfirinogen-oxidasa; Fq= Ferroquelatasa; UP III-S= uro III co-sintetasa; ALA-D: ácido delta-amino-levulínico deshidratasa.

CUADRO 3. ALGORITMO EN LAS PORFIRIAS



CUADRO 4. CONTROL DE LOS PACIENTES

PCT: Examen clínico

Estudio porfirinas (orina y heces)

Ferritina

Anticuerpos VHC y VIH

Estudios no invasivos de imagen (eco)

Función hepática

Marcadores séricos de fibrosis hepática (aminopép. procolágeno III)

(Si hepatitis C, posible biopsia hepática)

PPE: Examen clínico

Estudio porfirinas (sangre y heces)

Función hepática

Estudios no invasivos imagen (Eco) ¿Signos de colostasis?

Función hepática:

Marcadores séricos de fibrosis hepática (aminopép. procolágeno III)

Posible biopsia hepática

CUADRO 5. CONTROL DE LOS PACIENTES

PCT

a) Dieta. Evitar alcohol, drogas hepatotóxicas, hormonas sexuales, corticosteroides. Equilibrar calorías: dieta rica en proteínas y fosfolípidos, baja en colesterol, adecuada en carbohidratos.

b) Fotoprotección (véase abajo PPE)

c) Depleción de hierro. Flebotomías (300-500 cc semana hasta 2-4 litros), especialmente si hipersideremia y ferritina elevada. Asimismo si hemocromatosis. La desferroxiamina subcutánea (2-4 g intravenosa) puede ser útil

y/o

d) Cloroquina 100 mg / dos veces semana (160 mg fosfato cloroquina = 100 mg cloroquina base). Ineficaz si hemocromatosis. Niños 3 mg / kg / semana

y/o

e) Manejo hiperglucemia y hepatopatía si existe, pero evitar drogas hepatotóxicas (como medicaciones hipoglucemiantes o diuréticos tóxicos).

f) Otros tratamientos. EPO (60 UI / kg / semana o cada 2 semanas, asociada a flebotomía). Interferón si hepatitis C crónica (precaución, puede agravar la PCT).

g) Caso especial: PCT en la IRC: EPO, EPO + pequeñas flebotomías, desferroxiamina, plasmaféresis, colestiramina, trasplante renal.

PPE

a) Fotoprotección. Ropa protectora. Fotoprotectores comunes no son válidos (protegen de quemadura – 290-320 nm – pero no de la banda de Soret – 400-410 nm -. Filtros físicos (ej. óxido de zinc, dióxido de titanio) los más apropiados.

b) Betacaroteno. Adultos 120 – 180 mg /día (3 – 6 x 30 mg / día). Niños 15 – 90 mg / día (mantener la carotinemia sobre 400 microg / dl –600 – 800-).

y/o

c) Colestiramina (4 g / 3-4 / día) o ácido quenodesoxicólico (15 mg / kg / día) para aumentar la excreción de PP y controlar progresión de enfermedad hepática

y/o

d) PUVA y UVB para promover la autoprotección por melanina

e) Hemina para frenar la médula ósea

f) Cisteína (500 mg / dos veces día) y/o piridoxina

g) Antihistamínicos (terfenadina) para reducir la reacción inflamatoria

h) Trasplante hepático en caso de fallo del hígado y en casos graves de médula ósea

PEC

Hipertransfusiones (transfusiones frecuentes). Hemina. EPO Hidroxiurea (2 g / semana en 4 días consecutivos y con tres días de intervalo, aumentando progresivamente la dosis hasta 10 g /semana). Carbón vegetal per os (60 g / 3 veces x día) en papilla (requiere administración parenteral de vit. B12, ácido fólico, vit. D). Pamidroato sódico para la osteodistrofia. Trasplante de médula ósea.

FIGURAS



Figura 1 Porfiria cutánea tarda. En dorso de manos se comprueban ampollas, erosiones, costras y cicatrices sobre las que aparecen quistes de milium.



Figura 4 Porfiria cutánea tarda. Dermatitis actínica e hipertrichosis malar.



Figura 2 Porfiria cutánea tarda.



Figura 5 Protoporfiria eritropoyética. Cicatrices varioliformes mutilantes e hiperpigmentación en zonas expuestas a la luz solar.



Figura 3 Porfiria cutánea tarda.



Figura 6 Porfiria eritropoyética congénita. Dientes rojo oscuros (eritrodoncia) con luz natural.

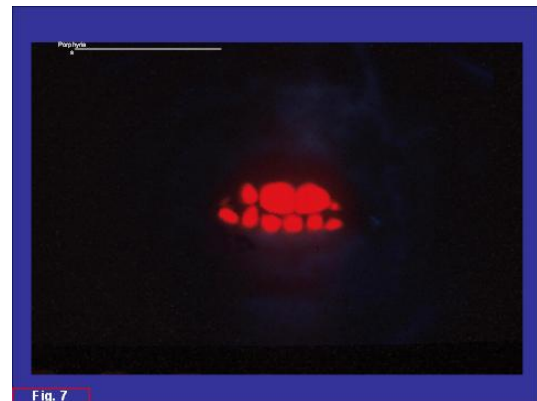


Figura 7 Porfiria eritropoyética congénita. Dientes fluorescentes con luz Wood.



Figura 8 Porfiria hepatoeritropoyética. Cara con hipertricosis y esclerosis.



Figura 9 Porfiria hepatoeritropoyética. Manos esclerosadas