
MUJER DE 20 AÑOS, QUE PRESENTA AMPOLLAS EN LAS MANOS E HIPERTRICOSIS SEIS MESES DESPUÉS DE INICIAR PAUTA CON ANTICONCEPTIVOS ORALES.

Jordi To-Figueras.

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Sección de Farmacología i Toxicología. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona.

Silvia Sandalinas Pérez.

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Una mujer de 20 años sin antecedentes patológicos relevantes, es remitida por el médico de cabecera al Servicio de Dermatología del Hospital por presentar un cuadro de ampollas y cicatrices en el dorso de sus manos desde hace aproximadamente 5 meses. Según declara la paciente dichas lesiones presentan un empeoramiento cada vez que se somete a una exposición solar.

Anamnesis y exploración

En la exploración inicial la paciente presenta un buen estado general, declara no tomar alcohol ni drogas de abuso. En su familia no hay antecedentes familiares de aparición de lesiones cutáneas. El examen de la piel revela diversas cicatrices hipopigmentadas y quistes miliares en el dorso de las manos. También se observa hipertricosis facial. La paciente refiere haber iniciado tratamiento anticonceptivo oral (drospinerona combinado con etinilestradiol), seis meses antes de la aparición de los síntomas.

Resultados analíticos

Se realiza un análisis de sangre general donde se observa elevación de AST, ALT, GGT y ferritina, con una transferrina normal y sin sobrecarga de hierro, los resultados de la analítica se recogen en la Tabla 1. El hemograma muestra valores dentro del intervalo de referencia.

MAGNITUDES	RESULTADO	NORMALIDAD	UNIDADES
Glucosa	90	65-110	mg/dL
Creatinina	0,67	0,3-1,30	mg/dL
Colesterol	155	148-247	mg/dL
Aspartato aminotransferasa (ASAT)	50	5-40	U/L
Alanina aminotransferasa (ALAT)	96	5-40	U/L
Gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT)	131	5-40	U/L
Bilirrubina total	0,6	<1,2	mg/dL
Hierro	108	65-175	mg/dL
Ferritina	407	15-200	ng/mL
Transferrina	2,7	2,5-3,8	g/L
Receptor soluble de la transferrina	0,95	0,83-1,76	mg/L
Capacidad total de ligar hierro	3,06		mg/L
Proteína C reactiva	0,2	<1	mg/dL
IgG v.hepatitis C	negativo		
IgM v.hepatitis B	negativo		

Tabla 1: Resultados bioquímica en sangre.

Dada la semejanza de las lesiones cutáneas con las que aparecen típicamente en algunos tipos de porfiria cutánea, se remite muestra de orina, heces y sangre al laboratorio especializado en diagnóstico de porfiria para examen de porfirinas e isómeros mediante técnicas de fluorimetría y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Como prueba inicial se examina el plasma en el fluorímetro. Seleccionando una longitud de onda de excitación de 405 nm y haciendo un cribado de emisión de fluorescencia entre 550 y 650 nm, el plasma diluido con PBS (0,1/0,9) en una cubeta de cuarzo muestra un pico de emisión con un máximo a 619 nm.

El examen de la orina revela importante fluorescencia indicando aumento de las porfirinas totales. Para averiguar cuál es el patrón isomérico, se analiza la orina por HPLC en fase reversa, con detector de fluorescencia. El resultado muestra un incremento de uroporfirinas en detrimento de coproporfirinas, con notable aumento de uroporfirina isómeros I y III y heptaporfirina isómero III (Tabla 2). Después, se analiza la orina por espectrofotometría para cuantificar precursores del hemo: porfobilinógeno (PBG) y ácido-delta-aminolevulínico (ALA). Ambos están dentro de los límites de la normalidad.

El análisis de plasma por HPLC muestra un patrón de distribución parecido al de la orina, sin embargo no se observa incremento de porfirinas eritrocitarias. En heces se observa igualmente un patrón HPLC anómalo con incremento de isómeros de isocoproporfirinas (Tabla 3).

MAGNITUDES	RESULTADOS	NORMALIDAD	UNIDADES
Porfirinas totales	795.0	<35	μmol/mol creatinina
Uroporfirina isómero I	47 %		
Uroporfirina isómero III	18 %		
Heptaporfirina isómero III	26 %		
Hexaporfirina isómero III	0,1 %		
Pentaporfirina isómero III	2,7 %		
Coproporfirina isómero I	0,6 %		
Coproporfirina isómero III	1,2 %		
Porfobilinógeno (PBG)	0,1	<0,8	mmol/mol creatinina
Ácido aminolevulínico (ALA)	2,8	< 5	mmol/mol creatinina

Tabla 2: Resultados de porfirinas en orina.

MAGNITUDES	RESULTADOS	NORMALIDAD	UNIDADES
Protoporfirina (hematíes)	26	<150	μg/dL
Fluorescencia (plasma)	Positivo 619		nm
Porfirinas (plasma)	155	< 40	nmol/L
Actividad UROD (hematíes)	31	>45	U/L
Actividad PBGD (hematíes)	110	>85	U/L
Isocoproporfirinas (heces)	35	<1	nmol/g
Protoporfirina (heces)	25	<100	nmol/g
Ratio coproporfirina I:III (heces)	9	>3	
Gen HFE : mutación Cys282Tyr	negativo		
Gen HFE: mutación His63Asp	heterozigosis		
Gen UROD	p.Ala22Val		

Tabla 3: Resultados parámetros especiales .

RESOLUCIÓN DEL CASO

El conjunto de hallazgos analíticos en orina, plasma, eritrocitos y heces indica que la paciente presenta porfiria cutánea tarda (PCT, OMIM 176100) en fase activa. Dado que esta enfermedad en su forma esporádica (adquirida) suele debutar a partir de los 40 años, se sospecha una forma hereditaria de la enfermedad. Por ello se procede a analizar la actividad del enzima uroporfirinógeno decarboxilasa (UROD) en hematíes. Este enzima forma parte de la vía de síntesis del hemo y cataliza la descarboxilación secuencial del uroporfirinógeno a coproporfirinógeno (Figura 1). Su actividad está disminuida solo en las formas hereditarias de la PCT. El análisis revela que la actividad enzimática UROD en hematíes de la paciente se encuentra efectivamente disminuida (Tabla 3). Ello a su vez conduce a la investigación de la existencia de una mutación en el gen UROD. Se remite nueva muestra de sangre al laboratorio de genética clínica, para extracción de ADN y secuenciación del gen UROD (1p34; 3,4 Kb; 10 exones). Se analizan todos los exones, las zonas adyacentes exón-intrón y las zonas reguladoras del promotor (Dra C. Badenas. Sección Genética Molecular. Hospital Clínic). Se encuentra un cambio (c.65 C> T) en heterocigosis que implica un cambio de aminoácido en la proteína (p.Ala22Val) (Tabla 4). Esta mutación de cambio de sentido (previamente descrita), se sabe a partir de estudios de expresión en procariontes, que implica una pérdida de función parcial de la proteína UROD (Badenas *et al.* 2009). En consecuencia, se infiere que la baja actividad enzimática UROD es debida a esta mutación.

El conjunto de resultados conduce al diagnóstico de PCT tipo II (forma familiar) que constituye aproximadamente un 20 % del total de los casos de PCT. Esta enfermedad tiene una baja penetrancia clínica, ya que los portadores de mutaciones UROD en heterocigosis únicamente manifiestan la enfermedad si concurre un factor desencadenante. En consecuencia, se investiga complementariamente los siguientes parámetros en la paciente: posible infección por virus hepatitis C (HCV) principal factor de riesgo de PCT. También se estudiaron genotipos asociados a la hemocromatosis hereditaria (HH) que conllevan sobrecarga de hierro hepática (Tabla 3). La paciente resulta ser negativa a anticuerpos del VHC y no presentó genotipo HFE asociado a la sobrecarga férrica (C282Y/C282Y; C282Y/H63D). Por tanto, el único factor probable precipitante de la enfermedad es la administración oral de estrógenos. Por ello el diagnóstico final de este caso clínico es el siguiente: **paciente portador (heterocigosis) de PCT tipo II (Ala22Val) que presenta clínica activa secundaria a la toma de anticonceptivos que han actuado como factor precipitante.**

Evolución y tratamiento.

Se prescribe a la paciente la suspensión de los anticonceptivos y se inicia tratamiento con cloroquina por vía oral, 150 mg dos veces a la semana..

Sin embargo, tras la primera ingesta (12 horas post ingesta), la paciente presenta un cuadro de dolor abdominal con fiebre, náuseas y vómitos. Un nuevo análisis de sangre mues-

tra una mayor elevación de la ASAT (1100 UI/L) y ALAT (795 UI/L), sin evidencia serológica de nueva infección por algún virus hepatotrópico.

Se diagnostica hepatitis tóxica aguda secundaria a la toma de cloroquina. Se concluye intolerancia a la misma y se valora que la retirada de los anticonceptivos puede ser suficiente para la remisión de la PCT. Efectivamente, el seguimiento posterior objetiva que la retirada de los anticonceptivos ha inducido la remisión clínica y bioquímica de la PCT, y la normalización de los marcadores hepáticos.

CARACTERIZACIÓN DEL CUADRO CLÍNICO

Porfirias

Las porfirias son enfermedades metabólicas debido a alteraciones en la vía de síntesis del hemo. Actualmente se conocen 8 tipos diferentes de porfiria: (porfiria aguda intermitente, variegata, coproporfiria, protoporfiria hereditaria; protoporfiria ligada al cromosoma X; porfiria eritropoyética congénita, deficiencia ALAD y PCT. Todas estas enfermedades presentan patrones diferentes de acumulación de precursores del hemo y porfirinas en sangre, orina y heces. En concordancia con estos patrones de acumulación, las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas (cuadros cutáneos, hematológicos, neurológicos o hepáticos). Por ello, un diagnóstico preciso, basado en el laboratorio clínico, es absolutamente crucial.

Porfiria cutánea tarda (PCT)

Clasificación

La PCT es el tipo más frecuente de porfiria. Presenta dos subtipos: I (esporádica o adquirida, 80 % de los casos) y II (familiar). En ambos casos la clínica es consecuencia de una baja actividad de la enzima UROD en el hígado (con déficit de transformación del uroporfirinógeno a coproporfirinógeno (Figura 1) y consiguiente acumulación de uroporfirinas fototóxicas. En ningún caso esto implica sobreproducción de precursores del hemo (PBG/ALA) responsables de los ataques neurológicos en las llamadas porfirias agudas. En la PCT tipo I (esporádica) no hay mutaciones de línea germinal en el gen UROD y, por tanto, la disminución de la actividad enzimática está restringida al hígado. Los factores desencadenantes de la misma pueden ser diversos pero en nuestro medio el factor exógeno más frecuentemente asociado a la PCT es la infección por HCV. La enfermedad suele aparecer a partir de los 40 años y es más frecuente en hombres que mujeres.

En el caso de la PCT tipo II (familiar), hay mutaciones germinales en heterocigosis en el gen de la UROD. Ello conlleva una actividad enzimática disminuida (aproximadamente el 50 %) en todas las células del organismo. Sin embargo, la penetrancia clínica es muy baja y para que se produzca sobreproducción hepática de porfirinas es necesario un factor adicional que disminuya la actividad enzimática hepática hasta un 20 % aproximadamente. Los mis-

mos factores precipitantes que intervienen en la PCT tipo I pueden actuar en la PCT tipo II y ambas formas son parecidas clínicamente, aunque la tipo II puede debutar en edades más tempranas. Cuando las mutaciones en el gen UROD se presentan en homocigosis o heterocigosis compuesta aparece la (muy rara) porfiria hepato-eritrocitaria (PHE), con fenotipo potencialmente muy grave. En este caso la sobreproducción de porfirinas (aunque la distribución isomérica es similar a la PCT) está elevada desde la infancia y no depende de factores precipitantes exógenos.

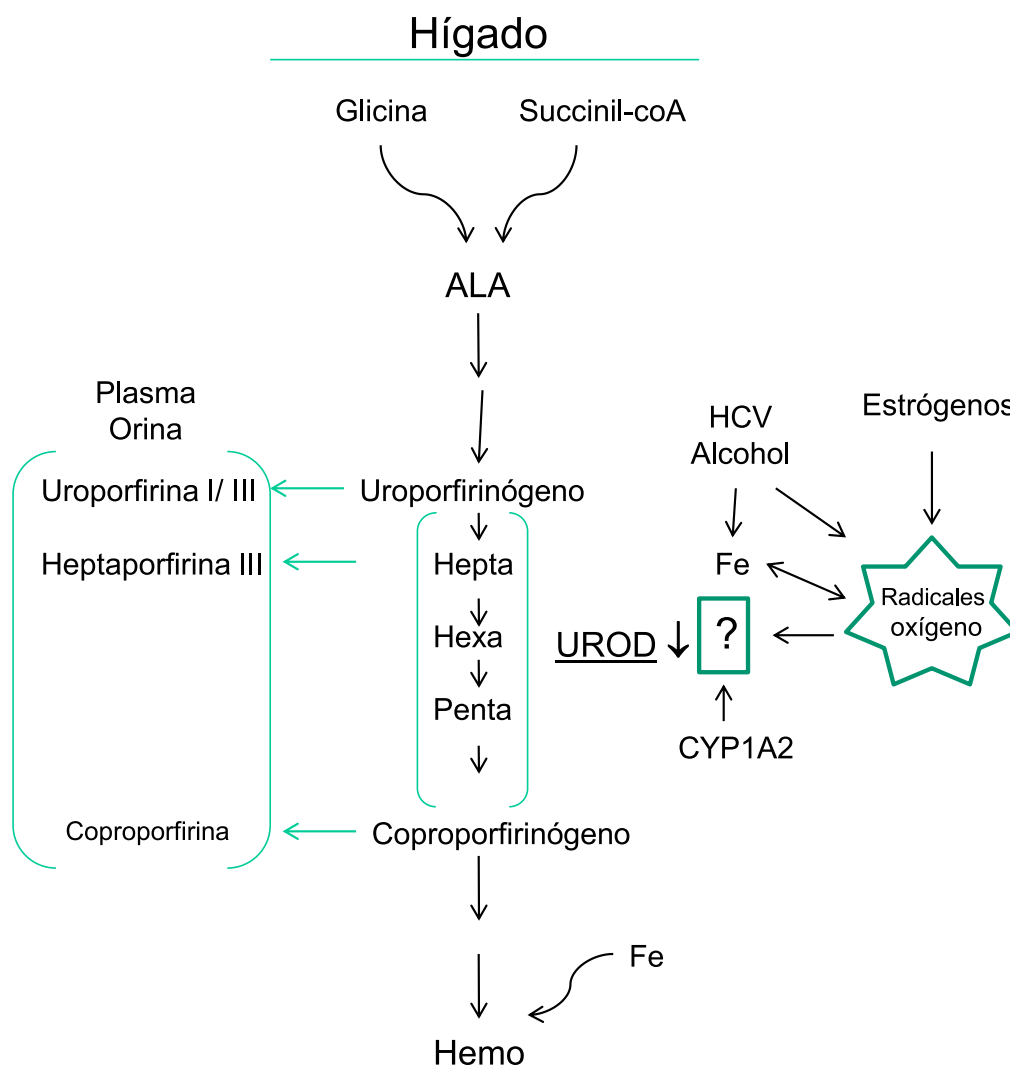


Figura 1: Mecanismo patológico de la porfiria cutánea tarda. UROD: uroporfininógeno decarboxilasa. HCV: virus hepatitis C.

Clínica

La afectación cutánea es la clínica predominante. Tiene lugar un síndrome de fotosensibilidad crónica o retardada. El síntoma principal es la fragilidad cutánea y la formación de ampollas tensas en zonas fotoexpuestas, típicamente en 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 muchos casos se produce

hipertricosis facial. Otros hallazgos típicos son los signos de daño actínico crónico y envejecimiento cutáneo.

La PCT es una porfiria hepática, siendo el hígado el principal lugar de producción de porfirinas. El examen anatomopatológico del hígado suele mostrar diferentes grados de afectación, destacando siderosis periportal. Esta acumulación participa en el mecanismo de inhibición enzimática. El riesgo de hepatocarcinoma en pacientes con PCT puede estar aumentado pero, dado que una parte muy significativa de ellos presenta infección por VHC (conocido factor pro-carcinogénico), éste actúa como factor confusional. También está aumentado el riesgo de diabetes mellitus.



Figura 2: Ampollas y erosiones en mano de un paciente afecto de PCT.

Patogenia

La principal manifestación de la PCT es cutánea, aunque las porfirinas se originan y se exportan desde el hígado. La acumulación de las mismas en la dermis provenientes del plasma, provoca que tras la exposición solar se produzcan reacciones fotodinámicas. Las porfirinas actúan como moléculas fototóxicas ya que, tras la absorción de energía lumínica y excitación molecular, favorecen la liberación de especies reactivas del oxígeno que causan toxicidad local en proteínas y lípidos, provocando las lesiones cutáneas.

Para que exista sobreproducción hepática de porfirinas en la PCT, es necesaria la concurrencia de algún factor que induzca la inhibición del enzima UROD en el hígado. Ello conlleva un defecto en la descarboxilación del uroporfirinógeno hacia coproporfirinógeno (Figura 1) e implica la acumulación de uro y hepatoporfirinógenos. Posteriormente éstos se oxidan formando las correspondientes porfirinas fototóxicas, que se distribuyen por el organismo y se eliminan por orina y heces en función de su grado de lipofilia. El mecanismo de inhibición de la UROD no está elucidado aunque se postula la formación de un inhibidor

(uroporfometano) formado a partir del uroporfinógeno. El acúmulo de hierro, el estrés oxidativo, la formación de radicales libres y la inducción del citocromo P4501A2 crearían en el hígado un microclima favorable a la formación del inhibidor. El hierro es un factor catalizador del proceso de inhibición de la UROD y numerosos estudios han confirmado la acumulación férrica en el hígado de pacientes con PCT, así como en los modelos de porfiria experimental con roedores. La hepcidina hepática tiene un papel regulador de la homeostasis del hierro y, por ello, su desregulación puede influir en el curso de la enfermedad. La ferritina sérica se había considerado clásicamente como un indicador de sobrecarga férrica en la PCT, aunque el mismo proceso inflamatorio hepático conlleva incremento de ésta y otras moléculas pro-inflamatorias.

Factores precipitantes

En la mayoría de pacientes afectos de PCT se encuentra como mínimo un factor precipitante, aunque su frecuencia/incidencia varía en distintas zonas geográficas.

Infección por VHC

La prevalencia de infección por VHC en pacientes con PCT es muy alta en algunas poblaciones. Estudios en España han reportado > 65 % de positividad en pacientes con PCT tipo I. En pacientes con PCT tipo II la prevalencia es más baja. La hepatitis crónica induce cambios en el metabolismo de las porfirinas de forma secundaria al exceso de grasa, disfunción mitocondrial, depleción del glutatión, inflamación y producción de endotoxinas. Todos estos factores pueden llevar al incremento de hierro en los hepatocitos y en la generación del inhibidor de la UROD.

Otros virus hepatotrópicos.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también se ha descrito como factor precipitante de PCT. Sin embargo, dado que la tasa de co-infección VIH-VHC es muy alta en series de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), es probable que en muchos pacientes con SIDA y PCT, el VHC y no el VIH sea el principal factor desencadenante.

Hierro y mutaciones asociadas a la hemocromatosis.

La inhibición de la UROD es dependiente de la previa acumulación de hierro en el hígado (Figura 1) Algún grado de siderosis hepática parece ser obligado para el desarrollo de la enfermedad. Inversamente, la falta de hierro es protectora frente a la aparición de PCT. Por el contrario, el descenso de hierro mediante sangrías (flebotomía), induce remisión de la enfermedad. Las personas que presentan mutaciones en el gen HFE que induce aumento de la absorción intestinal de hierro están predispuestas al desarrollo de PCT. La frecuencia de la mutación Cys282Tyr (la mutación más asociada a la hemocromatosis familiar) está muy incrementada en pacientes con PCT tipo I, especialmente en el norte de Europa. El papel de la mutación His63Asp u otras es, en cambio, mucho más incierto.

Alcohol

Se considera un factor de riesgo para PCT. Podría provocar aumento de la absorción intestinal de hierro, estimulación de la enzima ácido delta aminolevulínico sintetasa (ALAS1) hepática, inducción del citocromo CYP2E1 con sobreproducción de radicales libres. El consumo de tabaco se ha relacionado con mayor riesgo de PCT aunque se trataría de un factor de menor potencia que el alcohol.

Estrógenos (anticonceptivos orales, terapias sustitutivas postmenopáusicas, tratamientos del cáncer de próstata) actuarían induciendo el gen ALAS1 o favoreciendo la formación de radicales libres. Los estrógenos son el principal factor de riesgo en mujeres jóvenes portadoras de mutaciones en el gen UROD y su retirada puede ser suficiente para la remisión de la enfermedad.

Patología molecular (PCT tipo II)

La PCT II se transmite como una enfermedad autosómica recesiva, con elevada heterogeneidad genética y baja penetrancia clínica. El gen de la UROD se localiza en el brazo corto del cromosoma 1 (1p34.1) y posee 10 exones. La proteína es un homodímero citosólico con una secuencia altamente conservada en la evolución de las especies. Se han descrito > 100 mutaciones diferentes en el gen UROD, incluyendo cambio de sentido (~60 % del total de mutaciones), deleciones cortas y largas e inserciones. En algunos países (ej: Noruega) se han descrito efectos fundadores. Las mutaciones UROD se encuentran tanto en PCT tipo II como en las formas de enfermedad más grave PHE (forma homocigótica).

En PCT II, el análisis de la actividad residual UROD en los eritrocitos revela una actividad disminuida pero que oscila entre un 40-80 % de la normalidad. Dada la baja penetrancia clínica de la enfermedad, su carácter leve y la alta frecuencia de formas esporádicas no hay consenso sobre la conveniencia de estudios familiares o consejo genético una vez identificado un paciente con mutación en el gen UROD.

Tratamiento

Medidas generales: Debe evitarse la exposición solar directa y retirar factores precipitantes exógenos: como ingesta de alcohol, suplementos con hierro y estrógenos.

Antipalúdicos: Se administran dosis bajas semanales de cloroquina por vía oral. La cloroquina aumenta la excreción de porfirinas, formando complejos hidrosolubles con las porfirinas hepáticas y favoreciendo su eliminación por la orina. Sin embargo, puede provocar reacciones de intolerancia como las descritas en el caso clínico, que obliguen a su retirada.

Flebotomías: La sangría es un tratamiento clásico de la PCT en base a depleccionar los depósitos de hierro hepático. Es el tratamiento más útil e indicado cuando existe comprobación de sobrecarga de hierro, consiguiendo remisiones clínicas prolongadas. Sin embargo, este procedimiento tiene una serie de contraindicaciones: cardiopatías, neumopatías, anemias.

Seguimiento

Los pacientes con PCT en remisión pueden presentar recaídas con cierta frecuencia. Por ello se recomienda controles anuales de porfirinas totales en orina y seguimiento de la enfermedad hepática coexistente.

Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de porfiria cutánea tarda

Ante la aparición de signos cutáneos que se agravan tras la exposición al sol, puede sospecharse algún tipo de porfiria. Sin embargo, el examen del laboratorio debe ser cuidadoso y preciso para caracterizar si existe porfiria y cual es el subtipo.

El diagnóstico diferencial incluye descartar la posibilidad de **pseudoporfiria**. En esta condición aparecen lesiones en las áreas fotoexpuestas de la piel muy similares a las de la PCT. Sin embargo, el análisis de porfirinas en orina y sangre no objetiva aumento de porfirinas por encima de los intervalos de referencia. Varios fármacos (dapsona, tetraciclinas, furosemida, etc) pueden desencadenar esta reacción. Por otra parte la **insuficiencia renal** puede también producir un aumento de porfirinas en plasma y clínica similar al de la PCT.

Otra situación frecuente que puede llevar a confusión es la **porfirinuria**. En este caso se encuentra elevación moderada de porfirinas en orina como consecuencia de alteraciones transitorias en el metabolismo de las porfirinas secundarias a hepatopatías y/o exposición a tóxicos o alcohol. No se trata de ninguna auténtica porfiria ya que no hay mutación genética o déficit enzimático constatable. De forma similar, la exposición a plomo produce aumento de coproporfirina III en orina además de aumento de ALA. **El síndrome de Dubin-Johnson** aumenta los niveles de coproporfirinas en orina además de cambiar la proporción isomérica normal copro I: copro III. Una batería completa de análisis de porfirinas en orina, sangre y heces permite distinguir claramente todas estas patologías que cursan con una elevación de porfirinas de una auténtica porfiria.

La PCT a su vez debe distinguirse cuidadosamente de **otros tipos de porfiria** que pueden también presentar afectación cutánea. Notablemente, la porfiria variegata (PV) la coproporfiria hereditaria (CPH) la porfiria eritropoyética congénita (PEC) y especialmente la protoporfiria hereditaria (PPE). Todas son enfermedades con presentación clínica, pronóstico y tratamiento distinto. Por ello es crucial el papel del laboratorio para una correcta clasificación. PV y CPH son porfirias que además de síntomas cutáneos pueden presentar ataques agudos neurológicos parecidos a los que se presentan en la porfiria aguda intermitente (PAI). En la PCT nunca se presentan elevación de PBG/ALA. PPE presenta similitud clínica con la PCT sin embargo la afectación hepática de la PPE (riesgo de enfermedad hepática que puede llegar a requerir trasplante) y hematológica (anemia) son completamente distintas a las de la PCT. En consecuencia, ante un paciente con signos cutáneos es esencial la correcta clasificación de la enfermedad.

Esta clasificación diagnóstica solo puede realizarse si se analizan conjuntamente orina,

sangre y heces según los protocolos y esquemas de control de calidad de la European Porphyria NetWork (EPNET) o equivalentes.

A continuación, se presenta una Tabla (4) con los hallazgos de laboratorio típicos que permiten el diagnóstico de la PCT y posterior clasificación del subtipo y el cromatograma típico en orina (Figura 3)

Orina	↑Uroporfirina I ↑Uroporfirina III ↑Heptacarboxilporfirina III ↓Corroporfirina ; PBG/ALA (=)	Fluorimetría HPLC
Plasma	↑Uroporfirina I; ↑ Uroporfirina III; ↑Heptacarboxilporfirina III ↑Emisión de fluorescencia a 620 nm (ex: 405 nm)	HPLC Fluorimetría
Hematíes	Protoporfirina (=) Zinc Protoporfirina (=)	Fluorimetría
Heces	↑Pentacarboxilporfirina ; ↑Isocoproporfinas	HPLC
ADN	Mutación gen UROD (PCT II). Sin mutación (PCT I)	Secuenciación
UROD	Actividad 40-70 % de lo normal (PCT II); Normal (PCT I)	Enzima- Sangre

Tabla 4: Parámetros a investigar en caso de sospecha de PCT y alteraciones bioquímicas que deben encontrarse para confirmar esta enfermedad.

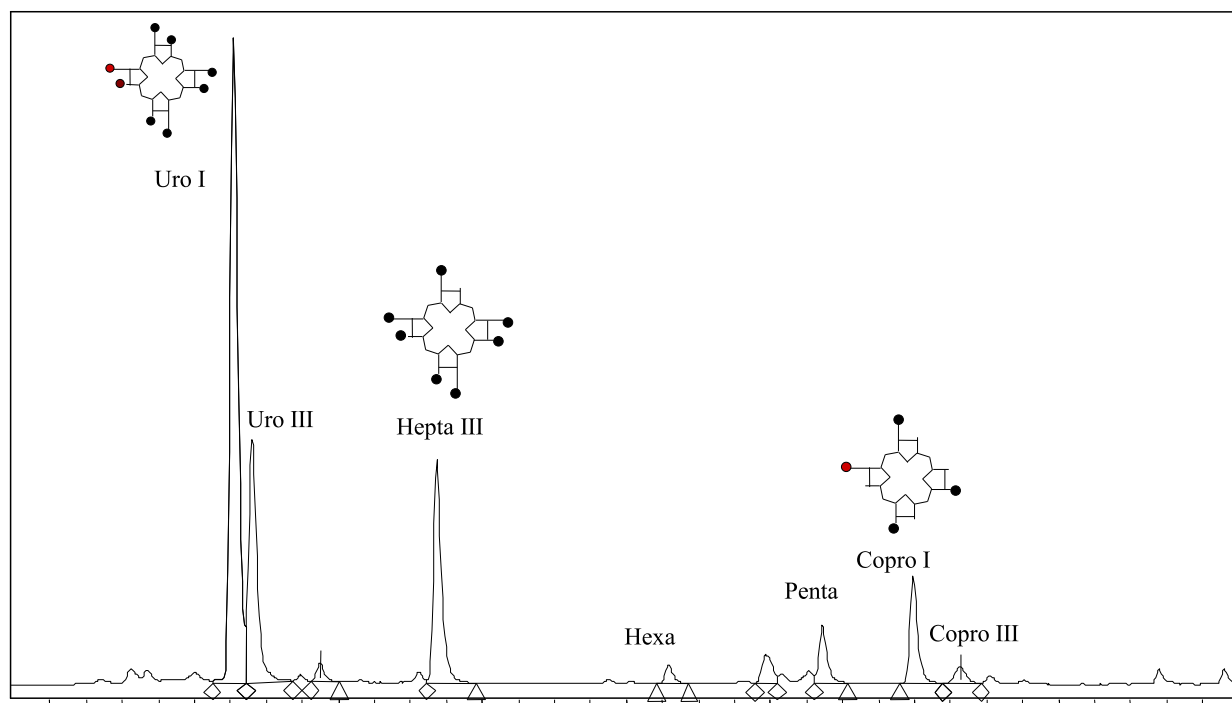


Figura 3: Patrón característico de porfirinas en orina por cromatografía líquida (fase inversa) y detector de fluorescencia en un enfermo con porfiria cutánea tarda.

La separación isomérica se debe realizar por técnicas de HPLC (fase reversa tipo C18). Es diagnóstico de PCT el incremento de uroporfirina III y heptaporfirina III en orina y plasma, en detrimento de la coproporfirina (Figura 3). Complementariamente, se puede estudiar el aumento de isocoproporfinas en heces. Los precursores del hemo en orina (PBG/ALA) típicamente aumentados en las porfirias agudas (PAI) deben ser estrictamente normales en la PCT. La exclusión de la PV debe ser especialmente precisa, ya que algunas alteraciones bioquímicas pueden ser similares a la PCT. Sin embargo, en la PV se encuentra siempre alterado el ratio coproporfirina I/III en heces (PCT: I>III; PV: III>I) y el pico de emisión en plasma está desplazado respecto a PCT (PCT: 619nm→ PV: 626nm)

La actividad UROD en hematíes es normal en las formas PCT adquiridas, y baja en las formas hereditarias, como consecuencia de una mutación en heterocigosis en el gen UROD. Un paciente con PHE presenta valores de actividad UROD en hematíes entre un 10 y un 30 % de lo normal. A todo paciente con PCT se le deben practicar una serie de análisis complementarios destacando (mínimo): biomarcadores de infección por VHC, mutaciones HFE asociadas a la hemocromatosis; marcadores del status férrico; marcadores de inflamación hepática y transaminasas.

BIBLIOGRAFIA

Gómez-Abecia S, Morán-Jiménez MJ, Ruiz-Casares E, Henriques-Gil N, García-Pastor I, Garrido-Astray MC, Enríquez de Salamanca R, Méndez M. Familial porphyria cutanea tarda in Spain: *Gene*. 2013 10;522(1):89-95.

Castiella A, Zapata E, Otazua P, Zubiaurre L. Porphyria cutanea tarda in the Basque Country: significance of HFE gene mutations and of external factors.2012 .*Liver Int*. 32(10):1597.

Badenas C, To-Figueras J, Phillips JD, Warby CA, Muñoz C, Herrero C. Identification and characterization of novel uroporphyrinogen decarboxylase gene mutations in a large series of porphyria cutanea tarda patients and relatives. *Clin Genet*. 2009. 75(4):346-53

Muñoz-Santos C, Guilabert A, Moreno N, To-Figueras J, Badenas C, Darwich E, Herrero C. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical and biochemical features and risk factors in 152 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2010; 89(2):69-74.

Ryan Caballes F, Sendi H, Bonkovsky HL, Hepatitis C. Porphyria cutanea tarda and liver iron: an update. *Liver Int*. 2012 ;32(6):880-93+

Schulenburg-Brand D, Katugampola R, Anstey AV, Badminton MN. The cutaneous porphyrias. *Dermatol Clin*. 2014 32(3):369-84

Aarsand AK, Boman H, Sandberg S. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: characterization and diagnostic strategies. *Clin Chem*. 2009 Apr;55(4):795-803

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), M. Rodríguez (*Presidente*), N. Rico, MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Junio 2016 (recibido para publicación Mayo 2016).