

## Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana

Volumen **33**  
Volume

Número **5**  
Number

Septiembre-Octubre **2005**  
September-October

*Artículo:*

### Porfirias cutáneas

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana

Otras secciones de  
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in  
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

# Porfirias cutáneas

## *Cutaneous porphyrias*

**Carlos Muñoz, Carmen Herrero Mateu.**

Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

### Correspondencia:

Carlos Muñoz Santos  
Villarroel 170. CP 08036 Barcelona. España.  
Tel.: (+34) 932 275 447  
Fax: (+34) 934 546 033  
e-mail: 33875cms@comb.es

### Resumen

Las porfirias son un grupo heterogéneo de trastornos causados por un déficit parcial genético o adquirido de las enzimas que regulan la síntesis del grupo hemo. De acuerdo con la presencia o ausencia de fotosensibilidad cutánea, estas enfermedades pueden clasificarse en porfirias cutáneas y no cutáneas.

Existen 5 tipos principales de porfirias cutáneas: la porfiria cutánea tarda (PCT); la porfiria variegata (PV); la coproporfiria hereditaria (CPH); la protoporfiria eritropoyética (PPE); y la porfiria eritropoyética congénita (PEC). La PV, CPH, PPE y la PCT tipo II son trastornos autosómicos dominantes con baja penetrancia. Las formas autosómicas recesivas (CEP y porfiria hepatoeritrocitaria, PHE) son trastornos de inicio precoz y muy raros. Las lesiones cutáneas en la PCT, la porfiria más frecuente, PV, CPH y PEC son similares: fragilidad mecánica, ampollas subepidérmicas, hipertrichosis y pigmentación. PPE se caracteriza por una fotosensibilidad aguda y sin estas lesiones. Los ataques agudos de porfiria pueden ocurrir en la PV y CPH pero no en las otras porfirias cutáneas. La afectación hepática es una complicación infrecuente pero potencialmente fatal de la PPE. La PCT se asocia frecuentemente con enfermedad hepática crónica que a menudo es causada por el alcohol y suele ser leve.

El diagnóstico clínico debe siempre confirmarse mediante análisis bioquímicos de porfirinas en orina, heces y sangre. La PCT puede ser tratada mediante sangrías repetidas para depleccionar los depósitos de hierro o mediante cloroquina a bajas dosis. El tratamiento de los otros tipos de porfiria cutánea es principalmente sintomático.

(Muñoz Santos C, Herrero Mateu C. Porfirias cutáneas. Med Cutan Iber Lat Am 2005;5:193-210)

**Palabras clave:** porfiria, síntesis grupo hemo, porfirinas, fotosensibilidad.

### Summary

*The porphyrias are a heterogeneous group of disorders caused by genetically determined or acquired partial deficiencies of enzymes regulating heme biosynthesis. According to the presence or absence of cutaneous photosensitivity, these diseases can be classified into cutaneous and non-cutaneous porphyrias.*

*There are five main types of cutaneous porphyrias: porphyria cutanea tarda (PCT); variegate porphyria (VP); hereditary coproporphyrin (HC); erythropoietic protoporphyria (EPP); and congenital erythropoietic porphyria (CEP). VP, HC, EPP, and one form of PCT (type II) are autosomal dominant conditions with low clinical penetrance. The autosomal recessive porphyrias (CEP and Hepatoerythropoietic porphyria, HEP) are rare disorders with early onset. The skin lesions in PCT (the commonest cutaneous porphyria), VP, HC, and CEP are similar: mechanical fragility, subepidermal bullae, hypertrichosis, and pigmentation. EPP is characterized by acute photosensitivity without these lesions. Acute attacks of porphyria may occur in VP and HC but not in other cutaneous porphyrias. Liver disease is an uncommon, potentially fatal, complication of EPP. PCT is commonly associated with chronic liver disease, is often caused by alcohol and usually mild. The clinical diagnosis should always be confirmed by biochemical porphyrin analyses in urine, stool and blood.*

*PCT can be treated by repeated venesection to deplete iron stores or with low-dose chloroquine. Treatment of the other cutaneous porphyrias is largely symptomatic.*

**Key words:** porphyria, heme biosynthesis, porphyrins, photosensitivity.

Las porfirias son un grupo de trastornos metabólicos causados por deficiencias en la actividad de las enzimas que participan en la biosíntesis del grupo hemo. Estas alteraciones enzimáticas conducen a la sobreproducción y acumulación de los metabolitos intermedios, porfirinas y precursores, que son sustrato de las enzimas deficitarias. Dichos metabolitos son responsables de la expresividad clínica de estas

enfermedades y de los diferentes patrones de excreción de porfirinas característicos de cada tipo de porfiria. La vía de síntesis del hemo consta de ocho pasos, catalizados cada uno de ellos por una enzima distinta. La alteración de la actividad de la primera enzima se relaciona con las anemias sideroblásticas hereditarias, mientras que los defectos de

cada una de las siete restantes enzimas son causantes de las diferentes y correspondientes porfirias (Tabla 1).

Las porfirias son enfermedades hereditarias, causadas por mutaciones en los genes codificadores de las distintas proteínas enzimáticas. La penetrancia de estos defectos genéticos es muy baja, ya que más de un 80% de los portadores no tienen síntomas clínicos, e incluso, pueden no mostrar alteraciones bioquímicas. En estos casos sólo la demostración de la deficiencia enzimática, normalmente en los hematíes, o del defecto genético que las ocasiona puede poner en evidencia a los posibles portadores. Por otro lado, la frecuencia de estas mutaciones en la población general es lo suficientemente elevada (1/5000)[1] para permitir que aparezcan formas homocigotas aún en ausencia de consanguinidad y que sea posible la coexistencia de dos enfermedades en un mismo paciente (porfirias duales). Las formas heterocigotas presentan una actividad enzimática del 50% de la normalidad, correspondiente al alelo normal. La actividad enzimática inferior al 10% de las formas homocigotas explica la gravedad de su cuadro clínico y la precocidad en la aparición de los síntomas (infancia). Por

otro lado, existen dos procesos causados por la inhibición enzimática adquirida: el saturnismo y la porfiria cutánea tarda (PCT) esporádica.

Las porfirias se manifiestan a través de dos cuadros clínicos completamente distintos, el síndrome cutáneo y las crisis agudas de porfiria (Tabla 1). En la porfiria variegata (PV) y la coproporfiria hereditaria (CPH) pueden coexistir ambos cuadros, motivo por el cual se denominan también porfirias mixtas. En las porfirias cutáneas existe fotosensibilidad, que puede manifestarse de forma aguda (propia de la protoporfiria eritropoyética, PPE) o crónica (resto de porfirias cutáneas). No hablaremos de aquellas porfirias que no tienen manifestaciones cutáneas ni de las porfirias mixtas (Tabla 1).

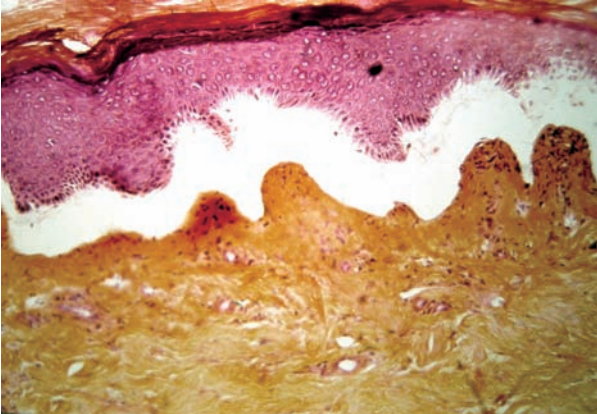
### Clasificación de las porfirias

Los dos principales centros de producción del grupo hemo son la médula ósea (85%) y el hígado (15%), donde es destinado a la formación de hemoglobina y a la síntesis de enzimas microsomales respectivamente. Por ello, las porfi-

**Tabla 1.** Clasificación de las porfirias

| Ruta                    | Enzima     | Enfermedad          | Tipo           | Síntomas                              | Herencia  |
|-------------------------|------------|---------------------|----------------|---------------------------------------|-----------|
| Glicina + Succinil CoA  | ALAS       | X-AS                | Eritroide      | Anemia microcítica                    |           |
| ↓                       |            |                     |                |                                       |           |
| Ácido δ-aminolevulínico | → ALAD     | PDA                 | Hepática       | Crisis agudas                         | AR        |
| ↓                       |            |                     |                |                                       |           |
| Porfobilinógeno         | → PBGD     | PAI                 | Hepática       | Crisis agudas                         | AD        |
| ↓                       |            |                     |                |                                       |           |
| Hidroximetilbilano      | → UROIIIIS | PEC                 | Eritropoyética | Fotosensibilidad<br>Anemia Hemolítica | AR        |
| ↙ ↘                     |            |                     |                |                                       |           |
| Urogen I                |            | PCT esporádica      | Hepática       | Fotosensibilidad<br>Hepatopatía       | Adquirida |
| Urogen III              | → UROD     | PCT familiar<br>PHE | Hepática       |                                       | AD<br>AR  |
| ↓                       |            |                     |                |                                       |           |
| Coprogen I              |            | CPH                 | Hepática       | Fotosensibilidad<br>Crisis agudas     | AD        |
| Coprogen III            | → CPO      |                     |                |                                       |           |
| ↓                       |            |                     |                |                                       |           |
| Protogen IX             | → PPO      | PV                  | Hepática       | Fotosensibilidad<br>Crisis agudas     | AD        |
| ↓                       |            |                     |                |                                       |           |
| Proto IX                | → FC       | PPE                 | Eritropoyética | Fotosensibilidad<br>Hepatopatía       | AD        |
| ↓                       |            |                     |                |                                       |           |
| Fe <sup>2+</sup>        | → Hemo     |                     |                |                                       |           |

**ALAS:** ácido δ-aminolevulínico. **ALAD:** ácido δ-aminolevulínico dehidrasa. **PBGD:** porfobilinógeno deaminasa. **UROIIIIS:** uroporfirinógeno III cosintasa. **UROD:** uroporfirinógeno decarboxilasa. **CPO:** coproporfirinógeno oxidasa. **PPO:** protoporfirinógeno oxidasa. **FC:** ferroquelatasa. **XAS:** anemia sideroblástica ligada al X. **PDA:** porfiria por déficit de ALAD. **PAI:** porfiria aguda intermitente. **PEC:** porfiria eritropoyética congénita. **PCT:** porfiria cutánea tarda. **PHE:** porfiria hepatoeritrocitaria. **CPH:** coproporfiria hereditaria. **PV:** porfiria variegata. **PPE:** protoporfiria eritropoyética. **Urogen:** uroporfirinógeno. **Coprogen:** coproporfirinógeno. **Protogen:** protoporfirinógeno. **Proto:** protoporfirina. **AR:** autosómica recesiva. **AD:** autosómica dominante.



**Figura 1.** Imagen histológica típica de una ampolla de PCT. Ampolla subepidérmica con festoneado de las papilas dérmicas en dirección a la ampolla y escaso infiltrado en la dermis.

rias han sido clásicamente clasificadas en eritropoyéticas y hepáticas, dependiendo del principal sitio de expresión del defecto enzimático (Tabla 1). En las porfirias eritropoyéticas (PPE y porfiria eritropoyética congénita) encontraremos por lo tanto un aumento de porfirinas libres dentro de los hematíes y no así en las hepáticas. Alternativamente, pueden ser clasificadas en función de su sintomatología clínica en cutáneas o agudas, produciéndose un aumento de precursores en orina y crisis neuropsiquiátricas en las porfirias agudas y aumento de porfirinas con fotosensibilidad cutánea en las porfirias cutáneas[2,3] (Tabla 1).

## Patogenia e histopatología de las lesiones cutáneas

La absorción de energía lumínica convierte a las porfirinas en moléculas excitadas, con una redistribución de electrones en órbitas de energía superior. La transmisión de esta energía al oxígeno molecular condiciona la formación de radicales libres de oxígeno, que tienen un gran papel en la fototoxicidad inducida por las porfirinas cuando se depositan en la piel. Se produce una activación de la cadena del complemento y de los mastocitos y fibroblastos dérmicos. La liberación de diversas proteasas, así como agentes vasoactivos y factores quimotácticos ocasiona las lesiones cutáneas características de estas enfermedades. Esta reacción inflamatoria es especialmente importante en la PPE, explicando la naturaleza inflamatoria y el dolor del cuadro cutáneo. Se ha demostrado in vitro que una proteasa semejante a la quimiotripsina procedente de los mastocitos puede inducir a la separación dermoepidérmica a nivel de la lámina lúcida, que es la zona lesional demostrada en la PCT[4]. La diferente



**Figura 2.** Lesiones mutilantes en las manos de un paciente con PEC.

localización tisular de las porfirinas según su solubilidad condiciona la estructura celular que se lesiona en primer lugar. La protoporfirina tiene gran afinidad por estructuras celulares ricas en lípidos, especialmente las membranas celulares, y las porfirinas hidrocarboxílicas se localizan en zonas más hidrofílicas[5,7], siendo más eficaces atacando dianas del citoplasma[1].

La traducción anatomopatológica[8] de estas lesiones consiste en el depósito de un material hialino, PAS positivo, en las paredes de los capilares dérmicos así como en la membrana basal dermoepidérmica, con daño endotelial en la PPE y ampollas subepidérmicas con un festoneado de las papilas dérmicas y escaso infiltrado inflamatorio dérmico en el resto de porfirias cutáneas (Figura 1).

## Porfiria eritropoyética congénita (PEC)

Es consecuencia de la disminución de la actividad de la cuarta enzima de la síntesis del grupo hemo, la uroporfirínógeno III sintasa (UROS), por debajo del 10%. Esto lleva a la acumulación masiva de uroporfirinas tipo I principalmente en los huesos, eritrocitos, piel y dientes, con la consiguiente excreción de grandes cantidades de porfirinas en orina y heces y una fotosensibilidad grave. Es la porfiria más mutilante aunque su clínica es muy heterogénea. Es un trastorno muy raro, habiéndose descrito menos de 200 casos en la literatura, trece de ellos de inicio en edad adulta[9,10,11]. La supervivencia a largo plazo de los casos de inicio infantil graves está disminuida por las complicaciones hematológicas, infecciosas o derivadas del tratamiento[12].

### Clínica

La edad de inicio y la gravedad son muy variables entre individuos pero en la mayoría de casos la fotosensibilidad se desarrolla de forma precoz tras el parto y el primer signo que sugiere la enfermedad es la eliminación de orinas oscuras. La clínica predominante es cutánea y hematológica. La sintomatología cutánea se basa en una fotosensibilidad extrema que habitualmente comienza en la primera infancia y se manifiesta por fragilidad cutánea con formación de ampollas o vesículas, en zonas fotoexpuestas. La hipertrichosis en cara y extremidades es a menudo prominente y a veces generalizada. La formación continuada de ampollas y su posible infección lleva a la formación de cicatrices, deformidades y frecuentemente mutilaciones en zonas acras y pérdida de las uñas (Figura 2).

La alteración metabólica se expresa también en el sistema eritropoyético ya en el momento del nacimiento o primera infancia, produciéndose una anemia hemolítica en la mayoría de pacientes[13]. Estas crisis hemolíticas son de intensidad variable y pueden ir desde un hydrops fetalis o anemias que requieran múltiples y repetidas transfusiones, hasta hemólisis sin anemia detectable y solo con hiperplasia

de la serie eritropoyética. Secundariamente a esta hemólisis se desarrolla una esplenomegalia que a su vez puede empeorar la anemia y producir leucopenia y trombocitopenia por hiperesplenismo.

Otras manifestaciones clínicas frecuentes son :

- La coloración rojiza de los dientes (eritrodoncia), tanto de la primera como de la segunda dentición, por depósito de uroporfirinas (Figura 3).

- La afectación oftalmológica que puede cursar con blefaritis, queratoconjuntivitis, ectropion cicatricial, pérdida de pestañas y cejas, ulceración corneal o escleral e incluso ceguera

- Anormalidades esqueléticas: la acroosteolisis con mutilaciones, osteodistrofia y osteoporosis por aumento de recambio.

### Genética

La PEC se transmite de forma autosómica recesiva y hasta la fecha se han descrito al menos 40 mutaciones diferentes en el gen de la UROS[14], situado en el brazo largo del cromosoma 10 . La más frecuente es la C73R. La mayoría de los pacientes son heterocigotos dobles, es decir, con

**Tabla 2.** Diagnóstico de las porfirias cutáneas

| Porfiria                                 | Metabolitos acumulados |                           |                                      |                                       |                           |
|--|------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
|  | Orina precursores      | Orina porfirinas          | Heces porfirinas                     | Plasma                                | Eritrocitos               |
| <b>Porfiria eritropoyética congénita</b> | -----                  | Uro I > Copro I           | Copro I > Uro I                      | Uro I > Copro I                       | Zn-Proto, Uro I > Copro I |
| <b>Porfiria cutánea tarda</b>            | -----                  | Uro I - III<br>7 COOH III | ISOCopro<br>7COOH III                | Uro III<br>Copro III                  | -----                     |
| <b>Porfiria hepatoeritrocitaria</b>      | -----                  | Uro I - III<br>Copro III  | Copro III<br>ISOCopro                | Uro III<br>CoproP III                 | Zn-Proto                  |
| <b>Coproporfiria hereditaria</b>         | PBG > ALA              | Copro III                 | Copro III                            | -----                                 | -----                     |
| <b>Porfiria variegata</b>                | ALA > PBG              | Copro III > Uro III       | Proto inversión<br>Copro I/Copro III | Pico 626 nm.<br>Copro III<br>Proto IX | -----                     |
| <b>Protoporfiria eritropoyética</b>      | -----                  | -----                     | Proto IX                             | Pico 634 nm.<br>Proto IX              | Proto IX libre            |

**ALA:** ácido delta-aminolevulínico. **PBG:** porfobilinógeno. **URO I/URO III:** uroporfirinas isómero I o III. **COPRO I/COPRO III:** coproporfirinas isómero I o III. **7-COOH III:** heptaporfirina isómero III. **ISOCopro:** isocoproporfirina. **Zn-Proto:** protoporfirinas ligadas al Zinc. **Proto:** protoporfirinas. **Proto IX:** protoporfirina isómero IX. **Pico:** pico plasmático de máxima fluorescencia.

una mutación distinta en cada alelo del mismo gen. Se ha visto que existe una fuerte correlación entre el genotipo y el fenotipo, hallándose que el fenotipo más severo se asocia con las formas homocigotas de la mutación más frecuente (C73R/C73R), que cursarían con hydrops fetalis, debido a una actividad enzimática mínima (menos del 2%)[9].

## Diagnóstico (Tabla 2)

Actualmente es posible el diagnóstico prenatal de la enfermedad en parejas con riesgo de tener hijos afectados de PEC o en casos de hydrops fetalis no inmunológico. Puede recogerse líquido amniótico mediante amniocentesis (aprox. A las 16 semanas[15]), que será de color rosado o rojo oscuro y en el cual se detectará la presencia de uroporfirinas I. También puede analizarse la actividad de la enzima UROS en células del líquido amniótico cultivadas o de las vellosidades coriónicas, o incluso un estudio genético de estas células[9,15,16]. Debe sospecharse el diagnóstico ante un recién nacido que presente orinas de color rojo oscuro o rosado que manchan el pañal.

La presencia de niveles altos de uroporfirinas tipo I en orina son diagnósticos de PEC. Estas porfirinas también estarán elevadas en los eritrocitos. Debido a que el uroporfirinógeno I puede ser descarboxilado por la uroporfirinógeno descarboxilasa, en las heces y eritrocitos también podremos encontrar pequeñas cantidades de coproporfirinas tipo I[17,18]. Con luz de Wood puede demostrarse fluorescencia de la orina, los eritrocitos y los dientes (Figura 4). También puede medirse la actividad enzimática en los eritrocitos y hacer un estudio genético para ver la mutación existente y su correlación con la clínica. Para valorar la afectación hematológica pueden realizarse los siguientes análisis: hemograma completo con recuento de reticulocitos, aspirado y/o biopsia de médula ósea, ecografía hepatoesplénica y gammagrafía para detectar el hiperesplenismo[19].

El diagnóstico diferencial de esta entidad debe realizarse con otras fotodermatosis congénitas de la infancia como son el xeroderma pigmentosum y la hydroa vacciniforme. También con otras enfermedades ampollasas como las epidermolisis ampollasas hereditarias y el penfigoide ampollasoso infantil.

## Tratamiento

### Protección solar y ante traumatismos

La única medida preventiva es evitar totalmente la exposición a la luz solar y a fuentes de luz ultravioleta, mediante ropa adecuada, gorros o sombreros y gafas solares. Los filtros solares deben ser físicos con dióxido de titanio y óxido de zinc, aunque tienen un valor limitado. Las infecciones bacterianas cutáneas requieren un tratamiento oportuno para evitar ci-

catrices y mutilaciones. También es importante proteger la piel de posibles traumatismos.

### Transfusiones sanguíneas, supresión medular y esplenectomía

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[11,20]. Esta terapia es exitosa si el hematocrito se mantiene por encima del 32% y se administra desferroxiamina para disminuir la sobrecarga férrica[21], aunque su efecto es temporal. Los inconvenientes son el riesgo de sobrecarga férrica y transmisión de infecciones por vía parenteral[12].

También puede considerarse el tratamiento con hidroxiurea para disminuir la síntesis medular de porfirinas[22].

La esplenectomía puede mejorar la anemia hemolítica, reducir la eritropoyesis y el número de transfusiones requeridas en algunos pacientes[23]. Su efecto sobre la excreción de porfirinas es a menudo de corta duración[24]. En casos de pancitopenia grave por hiperesplenismo la esplenectomía puede mejorar el cuadro[25,26].

También se han usado absorbentes como el carbón activado vía oral (charcoal) pero con poco beneficio[27,30].

### Transplante de médula ósea

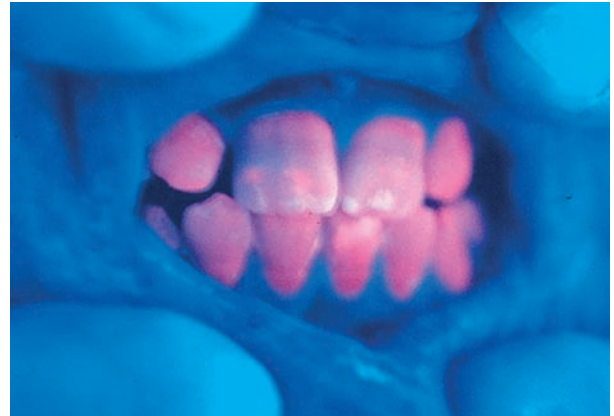
El transplante alogénico de células germinales hematopoyéticas (stem-cells) ha demostrado ser el tratamiento más eficaz en pacientes afectados de PEC[9]. En los casos en los que el transplante se desarrolló sin complicaciones se produjo una marcada reducción en los niveles de porfirinas y una franca mejoría de la fotosensibilidad y la hemólisis[9]. Este tipo de transplante se ha hecho de médula ósea o de sangre de cordón umbilical de hermanos histocompatibles, incluso aunque el hermano sea portador heterocigoto[9]. Este tratamiento debería reservarse a los paciente más graves y con un donante compatible.

### Terapia génica experimental

Es el tratamiento futuro más prometedor para las porfirias. Se ha observado que la transferencia in vitro del gen normal de la UROS en células humanas deficientes de esta enzima, mediante lentivirus, ha conseguido una completa restauración de la actividad enzimática y supresión del acúmulo de porfirinas[31]. Aunque la eficacia in vivo es impredecible y se necesitan estudios previos en animales.



**Figura 3.** Eritrodoncia en un paciente con PEC.



**Figura 4.** Fluorescencia dental con luz de Wood en paciente con PEC.

## Protoporfiria eritropoyética (PPE)

Se produce por un déficit parcial de la última enzima de la síntesis del grupo hemo, la ferroquelatasa, que inserta el hierro en la protoporfirina IX. Esto provoca un acúmulo de protoporfirinas libres en los eritrocitos, plasma y heces. Esta porfirina no se detecta en orina ya que no es hidrosoluble. Es una de las porfirias más raras, con una prevalencia entre 1/75000 y 1/200000, probablemente subestimada, aunque es la forma más frecuente de porfiria en la infancia[32].

### Clínica

#### Afectación cutánea

Los síntomas suelen iniciarse en la infancia, entre los uno y cinco años de edad, y su intensidad va disminuyendo al llegar a la edad adulta. En algunas ocasiones puede debutar en la adolescencia o en adultos jóvenes[33,34].

A diferencia del resto de porfirias cutáneas, se produce un cuadro cutáneo de fotosensibilidad aguda pocos minutos después de exponerse al sol. Comienza en la primera hora



**Figura 5.** Eritema y edema en dorso de manos tras exposición solar en paciente con PPE.

post-exposición solar con un dolor y/o quemazón y/o sensación punzante en las zonas fotoexpuestas. Varias horas después se produce un eritema y edema cutáneo (Figura 5). Es típico encontrar niños que lloran o no quieren salir al exterior para evitar la fotoexposición, e incluso puede haber cambios de personalidad del niño, volviéndose más nervioso, agresivo o con dificultades para dormir[35]. En ocasiones también puede llegar a observarse petequias o incluso púrpura y vesículas o ampollas, que pueden persistir días y dejar erosiones y costras. Algunos pacientes solo refieren sensación de quemazón sin aparición de lesiones cutáneas, lo que dificulta el diagnóstico. Otros pacientes presentan un cuadro indistinguible clínicamente de una urticaria solar[35]. A diferencia de las otras porfirias cutáneas no encontraremos hipertrichosis, hiperpigmentación ni quistes miliares. Todos estos síntomas son más frecuentes en primavera y verano, y aparecen en zonas fotoexpuestas (cara y dorso de manos sobretodo).

Si se produce una exposición solar intensa y repetida podremos encontrar un engrosamiento progresivo de la piel, dándole un aspecto céreo y envejecido, con acentuación de los pliegues y cicatrices varioliformes. Esto es especialmente evidente en el dorso de la nariz, región peribucal y en los nudillos (Figuras 6 y 7).

#### Afectación hepatobiliar

El acúmulo de protoporfirinas en hígado y vías biliares puede producir una hepatopatía colestásica. Los cristales de protoporfirinas pueden obstruir los conductos biliares intra-hepáticos y acumularse dentro de los hepatocitos, causando inflamación y fibrosis periportal. La afectación hepatobiliar en la PPE se estima que se produce entre una tercera y una cuarta parte de los pacientes[36,37] y es la que condicio-



**Figura 6.** Cicatrices varioliformes en dorso de nariz y mejillas, con acentuación de los pliegues peribucales, en un niño con PPE.



**Figura 7.** Engrosamiento cutáneo y acentuación de los pliegues de los nudillos en paciente con PPE.

na el pronóstico. Pero es muy variable, pudiendo ir desde mínimas alteraciones hasta una insuficiencia hepática fulminante. Los casos de hepatopatía grave se presentan en menos de un 10% de los pacientes[32,36] y es frecuente la presencia de litiasis biliar (>10%) a edades tempranas. No existe hasta la fecha ningún parámetro que pueda predecir una futura afectación hepática en estos pacientes[35], pero existen signos bioquímicos que permitirían detectar precozmente esta insuficiencia hepática y de esta manera iniciar antes un tratamiento que la pudiera frenar, aunque ninguno se haya demostrado totalmente efectivo. Estos signos serían: incremento de los niveles de protoporfirinas intraeritrocitarias hasta niveles muy altos, disminución simultánea de su excreción fetal y aumento de las coproporfirinas tipo I en orina[35,36,37].

### Afectación hematológica

Entre el 25 y 50% de estos pacientes presentan una anemia microcítica e hipocroma leve o moderada[32], secundaria al déficit enzimático y consiguiente disminución de la eritropoyesis.

### Genética

El gen de la ferroquelatasa se encuentra en el cromosoma 18. Es una enfermedad genéticamente muy heterogénea, habiéndose descrito hasta la fecha hasta 65 mutaciones diferentes[38]. Clásicamente se había descrito un patrón de herencia autosómica dominante, con escasa penetrancia (10%), pero estudios posteriores han demostrado una herencia más compleja de lo que inicialmente se pensaba[39]. Los pacientes sintomáticos presentan una actividad enzimática aproximada del 30%, mientras que lo esperable para una herencia dominante clásica sería del 50%. La actividad enzimática en los portadores asintomáticos es del 60-

70%[40]. Para explicar este hecho y la baja penetrancia, se ha demostrado la existencia de un alelo normal pero de baja expresión[41], que si se hereda junto con el alelo mutado provocaría una disminución mayor de la actividad enzimática en heterocigotos. Este alelo normal de baja expresión está presente en un 10% de la población caucásica[42]. Al igual que en la PEC parece que puede existir una correlación entre el genotipo y el fenotipo, habiéndose observado que según el tipo de mutación o el polimorfismo del alelo sano pueden existir formas de PPE más grave, con mayor afectación hepática[43].

### Diagnóstico y control evolutivo[35] (Tabla 2)

La presencia de fotosensibilidad inmediata y sin aparición de ampollas en un niño es muy sugestivo del diagnóstico, que puede ser confirmado demostrando la presencia de concentraciones elevadas de protoporfirinas libres en los eritrocitos, plasma y heces. También podemos encontrar protoporfirinas ligadas al zinc, pero en menor cantidad y además no son muy específicas[44]. Las porfirinas en orina deben ser normales.

La presencia de estas protoporfirinas libres tanto en eritrocitos como en el plasma es un hallazgo muy específico de PPE. En plasma puede detectarse un pico máximo de fluorescencia a 634 nm.

El diagnóstico diferencial de esta enfermedad debe hacerse con otras porfirias infantiles, la hydroa vacciniforme, la urticaria solar, la erupción polimorfa lumínica, la dermatitis de contacto y las quemaduras solares exageradas.

Una vez diagnosticada la enfermedad es conveniente realizar un estudio y seguimiento anual con:

Protoporfirinas en eritrocitos y heces: para controlar la posible instauración de fallo hepático.



Hemograma completo y ferritina: para controlar la posible anemia.

Bioquímica hepática y pruebas de imagen: para controlar la afectación hepatobiliar y el grado de colestasis. Con la ecografía podemos detectar litiasis biliares precoces. Un aumento rápido e importante de la bilirrubina en sangre, en ausencia de hemólisis y coleditiasis, indicaría una afectación hepática muy avanzada[45].

Punción-biopsia hepática: indicada en los casos en que la función hepática empeore progresivamente, se halle muy alterada o exista dificultad para el diagnóstico de la enfermedad. La histopatología hepática no nos dará un pronóstico exacto del riesgo de evolución a cirrosis[46].

## Tratamiento

### De la afectación cutánea

En primer lugar debe evitarse la exposición solar, incluso a través de cristales y a fuentes artificiales de luz, mediante ropas y filtros físicos. Se han descrito en estos pacientes casos de quemaduras cutáneas e internas graves, crisis hemolíticas y dehiscencia de la sutura[41], provocado por las luces del quirófano. Esto puede evitarse aplicando filtros amarillos de acrilato sobre estas lámparas, que absorben luz por debajo de 530 nm[47]. El paciente debe aprender cuanta radiación solar puede tolerar sin tener síntomas y planificar así sus actividades en el exterior. En cuanto a tratamientos específicos no existe ninguno que haya demostrado su total eficacia en ensayos clínicos[48].

El tratamiento más usado y aconsejado es la administración oral de altas dosis 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, hecho que puede constatarse al cabo de entre 1 y 3 meses del inicio del tratamiento[49,50,51]. Las dosis recomendadas son de 180-300 mg/día en mayores de 16 años y de 60-180 mg/día por debajo de esta edad, consiguiendo unas concentraciones séricas de al menos 800 gr/dl[52]. Las palmas y plantas de estos pacientes mostrarán la típica coloración amarillo-anaranjada por la carotinemia provocada. Si a los 3 meses no mejora la fotosensibilidad, este tratamiento debe pararse[35].

La ingesta importante de frutas posiblemente contribuya a incrementar los niveles de sustancias antioxidantes y sean fotoprotectoras.

Una alternativa a este tratamiento es la administración oral de L-cisteína, 500 mg 2 veces al día, ya que también puede mejorar la fotosensibilidad, habiendo demostrado su eficacia frente a placebo en ensayos clínicos[53,54].

Los síntomas agudos de la fotosensibilidad pueden mejorar con la administración de antihistamínicos anti-H1 y/o corticoides.

### De la afectación hepatobiliar

Ningún tratamiento ha demostrado ser consistentemente efectivo[36], pero en primer lugar es aconsejable que estos pacientes eviten fármacos hepatotóxicos, alcohol y dietas hipocalóricas[55]. Se han utilizado ácidos biliares, que aumentan la excreción hepática de protoporfirinas y pueden mejorar la colestasis[36]. Se han usado incluso con cirrosis establecida, mejorando o estabilizando la función hepática[56,57]. La administración de colestiramina puede impedir la reabsorción entérica de porfirinas y aumentar su excreción fecal, pudiendo ser útil en fases precoces de la hepatopatía. Un estudio comparando los dos tratamientos mostró que solo la colestiramina producía un aumento sustancial de la excreción de porfirinas[58].

El trasplante hepático está indicado en casos de deterioro rápido de la función hepática, con colestasis severa y en los casos de cirrosis hepática establecida[36]. Aunque no es curativo puede mejorar la fotosensibilidad[59]. El pronóstico a largo plazo dependerá de la evolución del daño hepático en el hígado transplantado[46].

### Terapia génica experimental

Se ha conseguido insertar ADN con el gen normal de la ferroquelatasa en fibroblastos cultivados in vitro, de pacientes con PPE, a través de virus. Esto ha conseguido una actividad normal de la enzima[60]. Y 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. Esto les ha producido una disminución de la concentración de protoporfirinas y mejoría de la fotosensibilidad[61].

### Porfiria cutánea tarda (PCT)

Se produce por el déficit de la 5ª enzima de la síntesis del grupo hemo, la uroporfirinógeno-decarboxilasa (UROD), con el consiguiente acúmulo de urogen y porfirinógenos de 7,6 y 5 grupos carboxílicos, principalmente en el hígado. Estas porfirinas se eliminan predominantemente por la orina, al ser hidrosolubles. La oxidación de este porfirinógeno pentacarboxílico por la enzima siguiente ocasiona la aparición de porfirinas de la serie isocoproporfirinas, que se eliminan por las heces y son patogénicas de los defectos de la UROD (PCT y PHE).

La PCT es la forma más frecuente de porfiria y la causa más frecuente de fotosensibilidad ampollosa[62]. Es la úni-

ca porfiria que puede ser adquirida y responde bien a los tratamientos. Su prevalencia media estimada sería 1/10000 personas[63], aunque es variable entre zonas geográficas (1/2000 en España, 1/25000 en EEUU) y predomina en el sexo masculino[64].

## Clasificación

Existen dos tipos principales: la forma adquirida, esporádica o tipo I, que representa la gran mayoría de casos, 80-90%, y la forma familiar, hereditaria o tipo II, con el 10-20% de los casos.

En la forma adquirida o esporádica el déficit enzimático reside únicamente en los hepatocitos, produciéndose una inhibición de la UROD por algún factor hepático. Es posible que esté genéticamente determinada.

En la forma familiar la disminución de la actividad enzimática, que es alrededor del 50%, se produce en todos los tejidos. Se transmite de forma autosómica dominante pero con escasa penetrancia, ya que hasta el 90% son portadores asintomáticos y no suele encontrarse una historia familiar.

Se ha descrito una rarísima forma hereditaria (tipo III), en la cual el déficit enzimático se localizaría solamente en el hígado, como en las formas adquiridas, pero existe historia familiar, pudiendo estar implicado otro gen[65].

## Clínica

### Afectación cutánea

Es la clínica predominante, aunque la PCT puede considerarse como una enfermedad sistémica. Suele debutar a partir de los 40 años, aunque la forma familiar puede iniciarse alrededor de los 20 años e incluso en la infancia. Todas las formas comparten la misma clínica. Se produce un síndrome de fotosensibilidad crónica o retardada, pero a menudo el paciente no relaciona su sintomatología con la exposición solar[66]. El síntoma más frecuente es la fragilidad cutánea y la formación de ampollas tensas de contenido seroso o serohemático en zonas fotoexpuestas, especialmente en el dorso de las manos. Se forman erosiones y costras de lenta curación, que dejan zonas con cicatrices atróficas, quistes miliares y frecuentemente hiper o hipopigmentación (Figura 8). Existe prurito en las zonas fotoexpuestas en la mitad de los pacientes[64]. En dos tercios de los enfermos se produce hipertrichosis facial, de predominio malar y periorbitario (Figura 9), siendo menos frecuente la hipertrichosis en brazos y orejas, y rara de forma más generalizada[67]. La hipertrichosis facial puede ser más prominente en mujeres y a veces es el primer signo clínico[68]. La hiperpigmentación se produce en la mitad de los pacientes

Otros hallazgos frecuentes son los signos de daño actínico crónico y envejecimiento cutáneo, con elastosis

dérmica. Puede observarse una piel de coloración amarillenta, engrosada, con arrugas y formación de comedones y quistes[67].

Clásicamente se han descrito, entre un 2 y un 30% de los pacientes[67,69], cambios esclerodermiformes en la piel de la cabeza y parte superior del tronco. Se produce en casos de larga evolución y no tratados.

### Afectación hepática

La PCT se asocia constantemente a enfermedad hepática, ya que el hígado es el principal sitio de acúmulo de uroporfirinas. Está afectación normalmente es asintomática y puede detectarse en el momento del diagnóstico mediante análisis del funcionalismo hepático. El examen anatómopatológico[70,71] del hígado muestra grados variables de afectación: siderosis periportal leve o moderada (>80%), esteatosis focal, inflamación y fibrosis portal, necrosis focal en los lobulillos e incluso cirrosis bien establecida en los casos más avanzados. El riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma en estos pacientes está aumentado respecto a la población general[72,73]. Pero la degeneración maligna ocurre con una frecuencia similar a cirrosis de otra etiología. Según estudios, entre el 7 y el 24 % de pacientes con PCT desarrollarían hepatocarcinoma y los individuos con mayor riesgo serían aquellos con un hígado cirrótico, varones mayores de 50 años y con una PCT sin tratamiento durante más de 10 años[72,73]. Todos estos hallazgos hepáticos seguramente están influenciados a su vez por alguno de los factores precipitantes de la enfermedad, como el enolismo, la infección por VHC y la sobrecarga férrica[72,73].

### Patogenia

La PCT es una enfermedad compleja y multifactorial, cuyos mecanismos patogénicos todavía no se conocen bien. A través de la interacción de diferentes factores exógenos y endógenos se produciría una inhibición de la actividad enzimática de la UROD en los hepatocitos[74].

En las formas adquiridas de PCT no se encuentran mutaciones en el gen de la UROD pero habría factores locales hepáticos que producirían una inactivación o inhibición de una UROD de estructura y número normal, solo en el hígado. En las formas familiares una mutación del gen de la UROD provocaría una disminución de los niveles del enzima en todo el organismo[75] y esto conduciría a una actividad residual enzimática del 50-60%[63].

Para que haya acúmulo de porfirinas policarboxiladas y posteriormente clínica, se necesita que la actividad enzimática este disminuida al menos un 75-80%[76]. Esto explica que en las formas familiares, además de existir una mutación, se necesiten otros factores para conseguir esta



**Figura 8.** Ampollas, erosiones, costras, quistes miliares y cicatrices en el dorso de las manos de paciente con PCT.



**Figura 9.** Hipertrichosis malar y periorbitaria en varón con PCT.

inhibición, al igual que en las formas adquiridas. Al menos uno de estos factores puede encontrarse en más del 80% de los pacientes con PCT[69,74]. Aunque se ha sugerido que también habría algún tipo de predisposición genética añadida, porque la mayoría de población expuesta a estos factores no desarrolla PCT[77].

En este proceso de inactivación el hierro hepático juega un papel central, promoviendo la formación de radicales libres de oxígeno que actuarían oxidando el sustrato de la UROD, el uroporfirinógeno, y generando uroporfirinas y otros productos de oxidación que inhibirían a la enzima[62,63].

Los factores desencadenantes aumentarían el depósito de hierro hepático e incidirían también sobre la función hepática, actuando como inductores del citocromo p450[62], que es la principal fuente de grupo hemo en el hígado. Estos factores podrían actuar de manera aditiva hasta ocasionar una actividad lo suficientemente baja para provocar el acúmulo de los metabolitos, por eso es frecuente que estos pacientes estén expuestos a más de un factor[64].

## Factores desencadenantes o precipitantes

### Alcohol

Considerado clásicamente como uno de los mayores factores de riesgo para padecer PCT. Según varios estudios, entre el 30 y el 90% de varones afectados de PCT consumirían diariamente al menos 40 gramos de alcohol etílico[69, 71,78]. Se han propuesto varios posibles mecanismos de acción[77]: aumento de la absorción intestinal de hierro con el consecuente acúmulo hepático, estimulación de la ALA-S hepática por inducción de los citocromos p450, producción de radicales libres y su hepatotoxicidad directa.

## Estrógenos

Tanto anticonceptivos orales, terapias sustitutivas postmenopáusicas e incluso tratamientos del cáncer de próstata[69,79]. Actuarían por un mecanismo todavía desconocido, posiblemente por inducción de la ALA-S[62]. Los estrógenos son el factor de riesgo principal o único en el 25% de mujeres con PCT[80] y su cese puede ser suficiente para inducir la remisión de la PCT si se tomaron durante poco tiempo[81].

## Hierro

Tiene un importante papel en la PCT, siendo la inactivación de la UROD un proceso dependiente del hierro[74], aunque la causa de su aumento y su mecanismo de acción no están claros. La mayoría de pacientes con PCT presentan siderosis hepática y aumento de la ferritina[69]. La depleción de este hierro mediante sangrías 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[82,83].

Pero no es el único factor implicado ya que en los pacientes con hemocromatosis hereditaria, que presentan altos niveles de hierro hepático, no es frecuente la aparición de una PCT[77].

## Infecciones víricas crónicas

Tanto el virus de la hepatitis C (VHC) como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se han asociado a PCT[63].

En cuanto a la frecuencia del VHC en pacientes con PCT, según un reciente metaanálisis[84], su prevalencia general sería del 50%, muy por encima de la prevalencia del VHC en la población general. Aunque existen muchas diferencias geográficas, ya que mientras en el sur de Europa hasta el

90% de los pacientes con PCT son VHC positivos[78,85], en el norte de Europa y Australia este porcentaje desciende hasta el 10%[86,87].

El papel y el mecanismo exacto del VHC en la PCT tampoco se conoce bien, aunque parece que el virus puede aumentar el hierro hepático[88]. La hipótesis más probable es que el VHC desencadenaría la PCT en pacientes genéticamente predispuestos o con otros factores exógenos añadidos[84,87].

El VIH se ha asociado con modificaciones en la excreción urinaria de porfirinas y parece un factor de riesgo independiente[89,90]. Su papel ha sido controvertido por su frecuente asociación con la infección por VHC y otros factores tóxicos en estos pacientes[64,91]. No se conoce bien su mecanismo de acción.

La combinación VHC + VIH parece ser un factor de riesgo todavía más potente que cada virus independientemente[91].

### Mutaciones en el gen de la hemocromatosis hereditaria (HH)

En general, puede afirmarse que en los pacientes con PCT está aumentada la frecuencia de mutaciones en el gen de la HH, con respecto a la población general[62,92], 50-90% versus 10%. La mutación C282Y se ha encontrado en pacientes con PCT tipo I con mayor frecuencia que en la población general, en áreas con población de origen céltico. En cambio en el sur de Europa (Italia, España) esta mutación es mucho menos frecuente[93,94] y en cambio la mutación H63D es la que se encuentra más a menudo que en la población general. En estos países también es más frecuente la infección por VHC, por lo que se ha sugerido que la mutación H63D necesitaría al VHC para desencadenar la PCT y en cambio la mutación C282Y podría desencadenar la enfermedad de forma independiente[84,92,93]. La HH en pacientes con PCT es rara en general, especialmente en el sur de Europa. En los países con mayor frecuencia de la mutación C282Y, el 20% de los pacientes con PCT son homocigotos para esta mutación y por lo tanto siempre debe estudiarse y descartarse[81,95]. El efecto de estas mutaciones sobre el metabolismo del hierro y la PCT se desconoce[66].

### Diálisis

Causa más frecuentemente un cuadro de pseudoporfiria, en el 4-18% de los pacientes dializados[64,96], pero en una pequeña minoría de pacientes se produce en el plasma un perfil de elevación de porfirinas de tipo PCT que puede producir síntomas cutáneos. Se cree que se produce por un

aclaramiento inefectivo de las porfirinas policarboxiladas a través del riñón y de las membranas de diálisis[96,97].

### Fármacos

Además de los estrógenos, existen otros fármacos que clásicamente se han implicado como agravantes o precipitantes de la PCT, por ser inductores del citocromo p450. Algunos de estos fármacos son: barbitúricos, fenitoina, griseofulvina, sulfamidas, isoniacida, imipramina, vitamina K, etc...[64].

### Genética

El gen de la UROD se localiza en el brazo corto del cromosoma 1 y posee 10 exones. Se han descrito al menos 40 mutaciones diferentes en este gen, la mayoría en familias no relacionadas, por lo que es una enfermedad genéticamente muy heterogénea. Los pacientes con PCT son heterocigotos para estas mutaciones y no se ha encontrado correlación entre el genotipo y el fenotipo[98].

### Diagnóstico

En la PCT se produce un aumento de porfirinas totales en orina, heces y plasma. No hay aumento en los eritrocitos ya que no es una porfiria eritropoyética. El diagnóstico puede



**Figura 10.** Hipertricosis prominente, hiperpigmentación y lesiones cicatriciales en la cara de una paciente con PHE.

realizarse fácilmente mediante un estudio de porfirinas en orina, con técnicas de cromatografía líquida de alta resolución que nos separarán cada fracción e isómero. Puede realizarse con una muestra de orina reciente, que incluso es más adecuado y conveniente que la orina de 24 horas[99], aunque para su cálculo necesitaremos saber también la excreción urinaria de creatinina. Encontraremos un importante aumento de las porfirinas policarboxiladas, que son muy hidrosolubles: uroporfirinas (un poco más del isómero I) y heptaporfirinas (sobretudo de tipo III), y un poco menos de porfirinas de 6 y 5 grupos carboxílicos, que pueden ser normales. Las coproporfirinas pueden estar un poco aumentadas pero la razón uroporfirinas/coproporfirinas estará más de 3 veces elevada, por el gran aumento de las uroporfirinas. Los precursores en orina (PBG/ALA) deben ser normales. Un dato que nos puede ayudar al diagnóstico es la presencia en heces de isocoproporfirinas. Es un hallazgo muy específico de los defectos de la UROD y por lo tanto también estarán aumentadas en la porfiria hepatoeritrocitaria. Pero su ausencia no descarta el diagnóstico porque solo son positivas cuando la enfermedad está más activa. A diferencia de otras porfirias, en la PCT podemos encontrar unos niveles altos de ferritina y hierro en sangre, con aumento de la saturación de la transferrina. En el momento del diagnóstico también debe realizarse de rutina una serología para el VHC, y en pacientes de riesgo también para el VIH. Se puede medir la actividad de la UROD en los eritrocitos, que debe estar disminuida en la PCT tipo II. Los niveles de la actividad no se correlacionan con la sintomatología y no siempre es fiable para diferenciar los tipos de PCT[98]. El análisis de las mutaciones del gen de la UROD si que puede discriminar la forma adquirida de la familiar y además permite un diagnóstico presintomático que ayude al paciente o sus familiares a evitar los factores desencadenantes. También es aconsejable determinar posibles mutaciones en el gen de la hemocromatosis, sobretudo para descartar individuos homocigotos en fase presintomática[95], especialmente en las áreas con mayor prevalencia de la mutación C282Y.

## Seguimiento

Inicialmente se realizan controles cada 3-6 meses. Al conseguirse la remisión total de la PCT (porfirinas totales en orina < 35 nmol/mmol de creatinina y no síntomas) deben seguirse controles anuales indefinidos, debido a la probabilidad de recaídas y para hacer seguimiento de la enfermedad hepática coexistente. Las recaídas, inicialmente, son siempre bioquímicas y si se acumulan suficientes porfirinas también serán clínicas, al cabo de varios meses. En estos controles deben determinarse las porfirinas totales en orina (no es necesario la cromatografía para el seguimiento), la ferritina

y/o la saturación de transferrina, la función hepática, la creatinina y la glucemia.

En los casos con sintomatología duradera por mal control, aquellos con función hepática alterada, con serología positiva para el VHC o alcoholismo, es recomendable la realización periódica de ecografías hepáticas e incluso determinación de la alfa-fetoproteína, especialmente para descartar precozmente un hepatocarcinoma. En algunos de estos casos también estaría indicada la realización de una punción-biopsia hepática, aunque algunos autores la proponen siempre que sea posible, en el momento del diagnóstico[66,70].

## Diagnóstico diferencial

En primer lugar debe hacerse con el resto de porfirias cutáneas y especialmente con la porfiria variegata, que puede producir un cuadro cutáneo indistinguible. Por eso es recomendable siempre realizar un estudio completo de porfirinas en orina, heces y sangre. Otras dermatosis que entran en el diagnóstico diferencial son la epidermolisis ampollosa adquirida y las pseudoporfirias por fármacos o hemodiálisis.

## Tratamiento

### Medidas generales

A diferencia de las otras porfirias cutáneas, existen tratamientos simples y efectivos para controlarla. En primer lugar debe evitarse la exposición solar directa, especialmente si la enfermedad no está en remisión completa. Deben evitarse o eliminarse otros factores precipitantes: ingesta de alcohol, suplementos con hierro y estrógenos. Con todas estas medidas básicas puede ser suficiente en algunos casos[100,101], pero en la mayoría de ocasiones se va a necesitar alguno de los tratamientos específicos siguientes.

### Flebotomías

Tratamiento clásico pero que se sigue considerando de elección en la mayoría de casos[102]. Se cree que actúa depleccionando los depósitos de hierro hepático[63]. Se realizan extracciones ambulatorias de 250-500 ml semanales hasta que la hemoglobina baje de 12 gr/dl o la ferritina llegue al límite inferior de la normalidad[103,104]. Es el tratamiento más útil e indicado cuando existe una sobrecarga de hierro, consiguiendo unas remisiones clínicas prolongadas, y una normalización de las porfirinas y la sobrecarga férrica. Puede tardar meses en conseguir estos efectos, una media de 13 meses[69]. La primera sintomatología que mejora es la aparición de ampollas, al cabo de 2-3 meses[69,104] después la fragilidad cutánea al cabo de 6-9 meses[104] y por último la hipertricosis y los cambios de pigmentación

y esclerodermiformes, que responden más lentamente y pueden no mejorar del todo[69,104].

Con las sangrías se consiguen remisiones completas de duración variable (11-72 meses) pero que suelen ser de al menos 30-36 meses[69,104,105]

Este tratamiento está contraindicado en pacientes con cardiopatías, neumopatías, anemias o tendencia a la hipotensión arterial.

### Antipalúdicos

Alternativa a las flebotomías cuando éstas no se pueden hacer o cuando no existe sobrecarga férrica importante, aunque para algunos autores sería 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, que son tan efectivas como dosis más altas y no tienen efectos secundario[106,107,108], salvo un leve aumento de las transaminasas al principio[106]. Consiguen remisiones completas bioquímicas más rápidas que las flebotomías, incluso en 6 meses (6-15 meses)[106], tardando más la clínica (20 meses). Pero las remisiones son menos prolongadas que con las flebotomías[105,108,109] (17-24 meses) y existen algunos casos que no responden bien. Se recomienda su uso hasta que las porfirinas totales en orina bajen por debajo de 100 nmol/L[62,108]. Si se combina con flebotomías la remisión puede ser todavía más rápida, en 3-4 meses[63,109]. Su mecanismo de acción no es bien conocido pero parece que aumentan la excreción hepática de porfirinas, formando complejos hidrosolubles con las porfirinas intrahepáticas y eliminándose por la orina[110]. Por este motivo, al principio del tratamiento podemos en-

contrar un aumento de las porfirinas en orina e incluso una reagudización clínica.

### Eritropoyetina

Tratamiento de elección en los pacientes con insuficiencia renal y en diálisis, especialmente si existe anemia asociada[111,112].

### Desferroxiamina

Quelante del hierro que disminuye la sobrecarga férrica. Produce un efecto más rápido que las flebotomías[113] pero es muy caro y requiere la aplicación de una bomba de inyección subcutánea, por lo que no se utiliza de primera elección. Puede estar indicado en casos de sobrecarga férrica en los que las sangrías estén contraindicadas, como en los pacientes con insuficiencia renal crónica y anemia[111].

### Porfiria hepatoeritrocitaria (PHE)

Porfiria muy rara que se produce por un déficit severo de UROD, con menos del 10% de su actividad, y que se considera una forma homocigota o heterocigota doble de la PCT tipo II o familiar, con herencia autosómica recesiva. La clínica cutánea comienza en la primera infancia y es más grave que la PCT, por lo que se parece más clínicamente a la PEC (Figura 10). Presenta un patrón de excreción de porfirinas muy similar a la PCT aunque en esta porfiria podemos encontrar en los hematíes un aumento de protoporfirinas ligadas al zinc. A diferencia de la PCT no existe sobrecarga férrica y no hay tratamiento que remita la enfermedad.

## Bibliografía

- Thunell S. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. I. Update. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:509-40.
- Moore MR, McColl KEL, Rimington C, Goldberg SA. Disorders of porphyrin metabolism. Plenum Medical Book Company, 1987.
- Elder GH. Metabolic abnormalities in the porphyrias. *Seminars in Dermatology* 1986;5:88-97.
- Herrmann G, Wlaschek M, Bolsen K, Prenzel K, Goertz G, Scharffetter-Kochanek K. Photosensitization of uroporphyrin augments the ultraviolet A-induced synthesis of matrix metalloproteinases in human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1996;107:398-403.
- Harber LC, Bickers DR. The porphyrias. En: *Photosensitivity diseases. Principles of diagnosis and treatment*. CD Becker Inc. Toronto Philadelphia, 1989:241-87.
- Lamola A, Doeliden FH. Cross-linking of membrane proteins and protoporphyrin-sensitized photohemolysis. *Photochem Photobiol* 1980;31:597-601.
- Lim HW, Gigli I. Role of complement in porphyrin-induced photosensitivity. *J Invest Dermatol* 1981;76:4-9
- Maynard B, Peters MS. Histologic and immunofluorescence study of cutaneous porphyrias. *J Cutan Pathol*. 1992;19:40-7.
- Desnick RJ, Astrin KH. Congenital erythropoietic porphyria: advances in pathogenesis and treatment. *Br J Haematol*. 2002;117:779-95.
- Kontos AP, Ozog D, Bichakjian C, Lim HW. Congenital erythropoietic porphyria associated with myelodysplasia presenting in a 72-year-old man: report of a case and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2003;148:160-4.
- Fritsch C, Bolsen K, Ruzicka T, Goerz G. Congenital erythropoietic porphyria. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:594-610.
- Dawe SA, Stephens AD, Peters TJ, Du Vivier A, Creamer JD. Congenital erythropoietic porphyria: dilemmas in present day management. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27:680-3.
- Hausmann W. Die sensibilisierende Wirkung des Hämatoporphyrins. *Biochem Z* 1911;30:276-316.
- Ged C, Mégarbané H, Chouery E, Lalanne M, Mégarbané A. Congenital erythropoietic porphyria: report of a novel mutation with absence of clinical manifestations in a homozygous mutant sibling. *J Invest Dermatol*. 2004;123:589-91.
- Ged C, Moreau-Gaudry F, Taine L, et al. Prenatal diagnosis in congenital erythropoietic porphyria by metabolic measurement and DNA mutation analysis. *Prenat Diagn*. 1996;16:83-6.
- Daikha-Dahmane F, Dommergues M, Narcy F, et al. Congenital erythropoietic porphyria: prenatal diagnosis and autopsy findings in two sibling fetuses. *Pediatr Der Pathol* 2001 4:180-4.
- Watson CJ, Bossenmaier I, Cardinal RA. Formation of porphyrin isomers from porphyrinogen by various hemolysates of red cells from bovine and human subjects with erythropoietic (uro-)porphyria. *Z Klin Chem* 1969;7:119-26.
- Poh-Fitzpatrick MB, DeLeo VA. Rates of plasma porphyrin in fluorescent vs. red incandescent light exposure. *J Invest Dermatol* 1977;69:510-2.
- Murphy GM. Diagnosis and management of the erythropoietic porphyrias. *Dermatol Ther*. 2003;16:57-64.
- Pierach CA. Hematin therapy for the porphyric attack. *Semin Liver Dis* 1982;2:12531.
- Poh-Fitzpatrick MB, Piomelli S, Seaman C & Skolnick LM. Congenital erythropoietic porphyria: complete suppression of symptoms by long-term high-level transfusion with deferoxamine infusion iron rescue. In: *Dermatology in five continents*. 1988.876-879, Springer-Verlag, Berlin.
- Guarini L, Piomelli S, Poh-Fitzpatrick MB. Hydroxyurea in congenital erythropoietic porphyria. *N Engl J Med*. 1994;330:1091-2.
- Piomelli S, Poh-Fitzpatrick MB, Seaman C, Skolnick LM, Berdon WE. Complete suppression of the symptoms of congenital erythropoietic porphyria by long-term treatment with high-level transfusions. *N Engl J Med*. 1986;314:1029-31.
- Simard H, Barry A, Villeneuve B, et al. Porphyrie érythropoïétique congénitale. *Can Med Assoc J* 1972;106:1002-4.
- Pain RW, Welch FW, Woodroffe AJ, Handley DA, Lockwood WH. Erythropoietic uroporphyrin of Gunther first presenting at 58 years with positive family studies. *Br Med J*. 1975;984:621-3.
- Weston MJ, Nicholson DC, Lim CK, Clark KG, Macdonald A, Henderson MA, Williams R. Congenital erythropoietic uroporphyrin (Gunther's disease) presenting in a middle aged man. *Int J Biochem*. 1978;9:921-6.
- Pimstone NR, Gandhi SN, Mukerji SK. Therapeutic efficiency of chronic charcoal therapy in photomutilating porphyria[abstract]. *Gastroenterology* 1985;88:1684
- Tanigawa K, Namba H, Ohtsuru A, et al. Plasmasorbent therapy with activated charcoal column for congenital erythropoietic porphyria. *Dermatology* 1994;188:329-30
- Minder EI, Schneider-Yin X, Moll F. Lack of effect of oral charcoal in congenital erythropoietic porphyria. *N Engl J Med*. 1994;330:1092-4.
- Gorchein A, Guo R, Lim CK, Raimundo A, Pullon HW, Bellingham AJ. Porphyrins in urine, plasma, erythrocytes, bile and faeces in a case of congenital erythropoietic porphyria (Gunther's disease) treated with blood transfusion and iron chelation: lack of benefit from oral charcoal. *Biomed Chromatogr*. 1998;12:350-6.
- Geronini F, Richard E, Lamrissi-Garcia I, et al. Lentivirus-mediated gene transfer of uroporphyrinogen III synthase fully corrects the porphyria phenotype in human cells. *J Mol Med* 2003;81:310-20.
- Todd DJ. Erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 1994;131:751-66.
- Murphy GM, Hawk JL, Magnus IA. Late onset erythropoietic protoporphyria with unusual cutaneous features. *Arch Dermatol* 1985;121:1309-1312.
- Varma S, Haworth A, Keefe M, Anstey A. Delayed onset of cutaneous symptoms in erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 2000;143:221-3.
- Thunell S, Harper P, Brun A. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. IV. Pathophysiology of erythropoietic protoporphyria--diagnosis, care and monitoring of the patient. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000;60:581-604.
- Gro U, Frank M, Doss MO. Hepatic complications of erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998;14:70-3.
- Doss MO, Frank M. Hepatobiliary implications and complications in protoporphyria, a 20 year study. *Clin Biochem* 1989;22:223-9.
- Schneider-Yin X, Gouya L, Meier-Weinand A, et al. New insights into the pathogenesis of PPE and their impact on patient care. *Eur J Pediatr* 2000;159:719-25.
- Todd DJ. Molecular genetics of erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998;14:10-73.
- Nunn AVW, Norris P, Hawk JLM, Cox TM. Zinc chelataze in human lymphocytes: detection of the enzymatic defect in erythropoietic protoporphyria. *Anal Biochem* 1988;174:146-50.

41. Gouya L, Deybach JC, Lamoril J, et al. Modulation of the phenotype in dominant erythropoietic protoporphyria by a low expression of the normal ferrochelatase allele. *Am J Hum Genet* 1996;58:292-9.
42. Gouya L, Puy H, Robreau AM, et al. The penetrance of dominant erythropoietic protoporphyria is modulated by expression of wildtype ferrochelatase gene. *Nat Genet* 2002;30:27-8.
43. Minder EI, Gouya L, Schneider-Yin X, Deybach JC. A genotype-phenotype correlation between null-allele mutations in the ferrochelatase gene and liver complication in patients with erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol* 2002;48:91-6.
44. Murphy GM. Diagnosis and management of the erythropoietic porphyrias. *Dermatol Therapy* 2003;16:57-64.
45. Mercurio MG, Prince G, Weber FL Jr, Jacobs G, Zaim MT, Bickers DR. Terminal hepatic failure in erythropoietic protoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:829-33.
46. Lecha M. Erythropoietic protoporphyria. *PhotoDermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19:142-6.
47. Meerman L, Verwer R, Slooff MJ et al. Perioperative measures during liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. *Transplantation* 1994;57:155-8.
48. Sarkany RPE. Erythropoietic protoporphyria at 40. Where are we now?. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002;18:147-152.
49. Corbett MF, Herxheimer A, Magnus IA et al. The longterm treatment with betacarotene in erythropoietic protoporphyria: a controlled trial. *Br J Dermatol* 1977;97:655-62.
50. Krook G, Haegen-Aronsen B.  $\beta$ -carotene in the treatment of the erythropoietic protoporphyria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1982;100:125-9.
51. Mathews-Ross MM. Beta-carotene therapy for erythropoietic protoporphyria and other photosensitivity disorders. *Biochimie* 1986;68:875-84.
52. Mathews-Ross MM. Photoprotection by carotenoides. *Fed Proc* 1987;46:1890-3.
53. Mathews-Roth MM, Rosner B, Benfell K et al. A double-blind study of cysteine photoprotection in erythro-poietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994;10:244-8.
54. Mathews-Roth MM, Rosner B. Long-term treatment of erythropoietic protoporphyria with cysteine. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002;18:307-9.
55. Mathews-Roth MM. Treatment of the cutaneous porphyrias. *Clin Dermatol* 1998;16:295-8.
56. Pirlich M, Lochs H, Schmidt HH. Liver cirrhosis in erythropoietic protoporphyria: improvement of liver function with ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3468-9.
57. Frank M, Doss MO. Liver cirrhosis in protoporphyria: bile acid therapy and liver transplantation. *Z Gastroenterol* 1995;33:399-403.
58. McCullough AJ, Barron D, Mullen KD, et al. Fecal protoporphyrin excretion in erythropoietic protoporphyria: effect of cholestyramine and bile acid feeding. *Gastroenterology* 1988;94:177-81.
59. Leone N, Marzano A, Cerrutti E, et al. Liver transplantation for erythropoietic protoporphyria : report of a case with medium term follow-up. *Dig Liver Dis* 2000;32:799-802.
60. Magness ST, Brenner DA. Ferrochelatase cDNA delivered by adenovirus vector corrects biochemical defect in protoporphyric cells. *Hum Gene Ther.* 1995;6:1285-90.
61. Pawliuk R, Bachelot T, Wise RJ, et al. Long-term cure of the fotosensitivity of murine EPP by preselective gene therapy. *Nat Med* 1999;5:768-73.
62. Thunell S, Harper P. Porphyrins, porphyrin metabolism, porphyrias. III. Diagnosis, care and monitoring in porphyria cutanea tarda. Suggestions for a handling programme. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:561-79.
63. Elder GH. Porphyria cutanea tarda. *Semin Liver Dis* 1998;18:67-75.
64. Bessis D, Hellier I, Dereure O, Guilhou JJ. Porphyria cutanea tarda. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:1068-74.
65. Garey JR, Franklin KF, Brown DA, Harrison LM, Metcalf KM, Kushner JP. Analysis of uroporphyrinogen decarboxylase complementary DNAs in sporadic porphyria cutanea tarda. *Gastroenterology* 1993;105:165-69.
66. Sarkany RP. The management of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:225-32.
67. Mascaro JM, Herrero C, Lecha M et al. Uroporphyrinogen-decarboxylase deficiencias: porphyria cutanea tarda and related conditions. *Semin Dermatol* 1986;5:115-24.
68. Boffa MJ, Reed P, Weinkove C, Ead RD. Hypertrichosis as the presenting feature of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol.* 1995;20:62-4.
69. Grossman ME, Bickers DR, Poh-Fitzpatrick MB et al. Porphyria cutanea tarda: clinical features and laboratory findings in 40 patients. *Am J Med* 1979;67:277-86.
70. Bruguera M. Liver involvement in porphyria . *Semin Dermatol* . 1986;5:178-85.
71. Cortes JM, Oliva II, Paradinás FJ, Hernández-Guio C. The pathology of the liver in porphyria cutanea tarda. *Histopathology* . 1980;4:471-85.
72. Siersema PD, Kate FJ, Mulder PG, Wilson JH. Hepatocellular carcinoma in porphyria cutanea tarda: frequency and factors related to its occurrence. *Liver* 1992;12:56-61.
73. Salata H, Cortes JM, de Salamanca RE et al. Porphyria cutanea tarda and hepatocellular carcinoma. Frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol.* 1985;1:477-87.
74. Elder GH. Porphyria cutanea tarda: a multifactorial disease. In: Champion RH, Pye RJ, editors. *Recent advances in dermatology* 8. Edinburgh: Churchill Livingstone;1990;p55-69.
75. Elder GH, Roberts AG, de Salamanca RE. Genetics and pathogenesis of human uroporphyrinogen decarboxylase defects. *Clin Biochem* .1989;22:163-8.
76. Elder GH, Urquhart AJ, De Salamanca RE, Munos JJ, Bonkovsky HL. Immunoreactive uroporphyrinogen decarboxylase in the liver in porphyria cutanea tarda. *Lancet.* 1985;2:229-33.
77. De Matteis F. Porphyria cutanea tarda of the toxic and sporadic varieties. *Clin Dermatol.* 1998;16:265-75.
78. Herrero C, Vicente A, Bruguera M, et al. Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda? . *Lancet.* 1993;341:788-9.
79. Sampietro M, Fiorelli G, Fargion S. Iron overload in porphyria cutanea tarda. *Hematologica.* 1999;84:248-53.
80. Roenigk HH, Gottlob ME. Estrogen-induced porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol.* 1970;102:260-6.
81. Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS et al. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood.* 2000;95:1565-71.
82. Lundvall O. The effect of replenishment of iron stores after phlebotomy therapy in porphyria cutanea tarda. *Acta Med Scand.* 1971;189:51-63.
83. Lundvall O. The effect of phlebotomy therapy in porphyria cutanea tarda. Its relation to the phlebotomy-induced reduction of iron stores. *Acta Med Scand.* 1971;189:33-49.
84. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2003;39:620-7.
85. Fargion S, Piperno A, Cappellini MD et al. Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association. *Hepatology.* 1992;16:1322-6.
86. Stolzel U, Kostler E, Koszka C et al. Low prevalence of hepatitis C virus infection



- in porphyria cutanea tarda in Germany. *Hepatology*. 1995;21:1500-3.
87. Murphy A, Dooley S, Hillary IB, Murphy GM. HCV infection in porphyria cutanea tarda. *Lancet*. 1993;341:1534-5.
  88. Farinati F, Cardin R, DeMaria N et al. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic HCV-positive hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22:449-56.
  89. O'Connor W, Murphy GM, Darby C et al. Porphyrin abnormalities in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol*. 1996;132:1443-7.
  90. Nomura N, Zolla-Pazner S, Simberkoff M, Kim M, Sassa S, Lim HW. Abnormal serum porphyrin levels in patients with the acquired immunodeficiency syndrome with or without hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol*. 1996;132:906-10.
  91. Mansourati FF, Stone VE, Mayer KH. Porphyria cutanea tarda and HIV/AIDS. A review of pathogenesis, clinical manifestations and management. *Int J STD AIDS*. 1999;10:51-6.
  92. Elder GH, Worwood M. Mutations in the hemochromatosis gene, porphyria cutanea tarda, and iron overload. *Hepatology*. 1998;27:289-91.
  93. Sampietro M, Piperno A, Lupica L et al. High prevalence of the His63Asp HFE mutation in Italian patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology*. 1998;27:181-4.
  94. Cruz-Rojo J, Fontanellas A, Moran-Jimenez MJ et al. Precipitating/aggravating factors of porphyria cutanea tarda in Spanish patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2002;48:845-52.
  95. Mehrany K, Drage LA, Brandhagen DJ, Pittelkow MR. Association of porphyria cutanea tarda with hereditary hemochromatosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:205-11.
  96. Poh-Fitzpatrick MB, Masullo AS, Grossman ME. Porphyria cutanea tarda associated with chronic renal disease and hemodialysis. *Arch Dermatol*. 1980;116:191-195.
  97. Gibson GE, McGinnity E, McGrath P et al. Cutaneous abnormalities and metabolic disturbance of porphyrins in patients on maintenance haemodialysis. *Clin Exp Dermatol*. 1997;22:124-7.
  98. Bygum A, Christiansen L, Petersen NE, et al. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical, biochemical and genetic features with emphasis on iron status. *Acta Derm Venereol* 2003;83:115-20.
  99. Boynton SB, Roth KS. Rapid and accurate random urinary porphyrin quantitation. *Clin Chim Acta*. 1994;226:1-11.
  100. Herrero C, Lecha M. Management of patients with porphyria cutanea tarda. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1998;14:64-5.
  101. Topi GC, Amantea A, Griso D. Recovery from porphyria cutanea tarda with no specific therapy other than avoidance of hepatic toxins. *Br J Dermatol*. 1984;111:75-82.
  102. Mascaró JM, Herrero C. New reasons for an archaic treatment: phlebotomy in sporadic porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 2003;139:379-80.
  103. Ratnaike S, Blake D, Campbell D et al. Plasma ferritin levels as a guide to the treatment of porphyria cutanea tarda by venesection. *Australas J Dermatol*. 1988;29:3-7.
  104. Ramsay CA, Magnus IA, Turnbull A, Baker H. The treatment of porphyria cutanea tarda by venesection. *Q J Med*. 1974;43:1-24.
  105. Malina L, Chlumsky J. A comparative study of the results of phlebotomy therapy and low-dose chloroquine treatment in porphyria cutanea tarda. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1981;61:346-50.
  106. Kordac V, Semradova M. Treatment of porphyria cutanea tarda with chloroquine. *Br J Dermatol*. 1974;90:95-100.
  107. Ashton RE, Hawk JL, Magnus IA. Low-dose chloroquine in the treatment of porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol*. 1984;111:609-13.
  108. Valls V, Ena J, Enriquez de Salamanca R. Low-dose oral chloroquine in patients with porphyria cutanea tarda and low-moderate iron overload. *J Dermatol Sci*. 1994;7:164-75.
  109. Swanbeck G, Wennersten G. Treatment of porphyria cutanea tarda with chloroquine and phlebotomy. *Br J Dermatol*. 1977;97:77-81.
  110. Scholnick PL, Epstein J, Marver HS. The molecular basis of the action of chloroquine in porphyria cutanea tarda. *J Invest Dermatol*. 1973;61:226-32.
  111. Shieh S, Cohen JL, Lim HW. Management of porphyria cutanea tarda in the setting of chronic renal failure: a case report and review. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:645-52.
  112. Sarkell B, Patterson JW. Treatment of porphyria cutanea tarda of end-stage renal disease with erythropoietin. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:499-500.
  113. Rocchi E, Gibertini P, Cassanelli M et al. Iron removal therapy in porphyria cutanea tarda: phlebotomy versus slow subcutaneous desferrioxamine infusion. *Br J Dermatol*. 1986;114:621-9.

## Cuestionario de autoevaluación

1. ¿Cuántos pasos tiene la vía de síntesis del grupo hemo?
  - a. 6
  - b. 7
  - c. 8
  - d. 9
  - e. 10
2. El principal sitio de producción del grupo hemo es:
  - a. Hígado
  - b. Cerebro
  - c. Músculo
  - d. Médula ósea
  - e. Pulmón
3. ¿Cuál de las siguientes porfirias puede tener manifestaciones cutáneas junto con crisis agudas?
  - a. Protoporfiria eritropoyética
  - b. Porfiria hepatoeritrocitaria
  - c. Porfiria variegata
  - d. Porfiria aguda intermitente
  - e. Porfiria cutánea tarda
4. Una de las siguientes afirmaciones respecto a las porfirias es falsa:
  - a. Presentan muy baja penetrancia
  - b. La actividad enzimática puede medirse en los eritrocitos
  - c. La actividad enzimática en las formas homocigotas es alrededor del 50%
  - d. Son trastornos genéticamente muy heterogéneos.
  - e. No siempre son hereditarias.
5. ¿Cuál de las siguientes porfirias no se clasifica como hepática?
  - a. Protoporfiria eritropoyética
  - b. Porfiria aguda intermitente
  - c. Coproporfiria hereditaria
  - d. Porfiria cutánea tarda
  - e. Porfiria variegata
6. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa respecto a las lesiones cutáneas de las porfirias?
  - a. Se producen por reacciones fototóxicas
  - b. El cuadro cutáneo es similar en todas las porfirias
  - c. El tipo de estructura celular dañada en la piel depende de la solubilidad de la porfirina acumulada
  - d. En la protoporfiria se produce una importante respuesta inflamatoria cutánea
  - e. Se forman radicales libres de oxígeno
7. ¿Cuál de las siguientes sería la histopatología típica de una lesión cutánea de Porfiria cutánea tarda?
  - a. Ampolla subepidérmica con infiltrados inflamatorios en la dermis
  - b. Ampolla intraepidérmica y ausencia de infiltrados inflamatorios en la dermis
  - c. Signos de daño endotelial
  - d. Ampolla intraepidérmica con infiltrados inflamatorios en la dermis
  - e. Ampolla subepidérmica y ausencia de infiltrados inflamatorios en la dermis
8. Los depósitos de porfirinas en la piel se tiñen con una de las siguientes tinciones:
  - a. Metenamina argéntica
  - b. Rojo Congo
  - c. PAS
  - d. Orceina
  - e. Giemsa
9. ¿Cuál es la principal porfirina que se acumula en la porfiria eritropoyética congénita?
  - a. Coproporfirina I
  - b. Uroporfirina I
  - c. Uroporfirina III
  - d. Coproporfirina III
  - e. Heptaporfirina III
10. Uno de los siguientes hallazgos clínicos es muy característico de la porfiria eritropoyética congénita:
  - a. Anemia
  - b. Hipertricosis
  - c. Eritrodoncia
  - d. Orinas oscuras
  - e. Quistes miliares
11. Una de las siguientes determinaciones no es útil para el diagnóstico de la protoporfiria eritropoyética:
  - a. Pico plasmático de máxima fluorescencia
  - b. Protoporfirinas en heces
  - c. Porfirinas en hematíes
  - d. Coproporfirinas en heces
  - e. Porfirinas en orina
12. Uno de los siguientes hallazgos clínicos es muy característico de la protoporfiria eritropoyética:
  - a. Fotosensibilidad
  - b. Orinas oscuras
  - c. Anemia
  - d. Cálculos biliares
  - e. Hipertricosis
13. ¿Cuál de los siguientes signos cutáneos no se produce en la protoporfiria eritropoyética?
  - a. Eritema
  - b. Quistes miliares
  - c. Edema
  - d. Púrpura
  - e. Erosiones
14. El tratamiento más aconsejado para la afectación cutánea de la protoporfiria eritropoyética es:
  - a. L- Cisteína
  - b. Abundante ingesta de frutas
  - c. Fototerapia
  - d. Dihidroxiacetona tópica
  - e. Beta-Carotenos orales
15. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa respecto a la porfiria cutánea tarda?
  - a. Es la porfiria más frecuente
  - b. Predomina en el sexo femenino

- b. Es la única que puede ser adquirida
  - c. Responde bien a los tratamientos
  - d. Es la causa más frecuente de fotosensibilidad ampollosa
16. En la porfiria cutánea tarda:
- a. La clínica es más grave en las formas familiares
  - b. Existe una fotosensibilidad aguda en la mayoría de casos
  - c. La hipertricosis predomina en el dorso de las manos
  - d. Se produce un mayor fotoenvejecimiento cutáneo
  - e. No se produce alopecia
17. ¿Cuál de los siguientes patrones de excreción de porfirinas nos hará sospechar la presencia de una porfiria cutánea tarda?
- a. Aumento de coproporfirinas en orina
  - b. Aumento de uroporfirinas en orina
  - c. Aumento de protoporfirinas en heces
  - d. Aumento de coproporfirinas en heces
  - e. Aumento de protoporfirinas en plasma
18. Uno de los siguientes factores no se ha asociado a la porfiria cutánea tarda:
- a. Virus de la hepatitis A
  - b. Enolismo
  - c. Ingesta de algunos fármacos
  - d. Estrógenos
  - e. Mutaciones en el gen de la hemocromatosis hereditaria
19. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa respecto al tratamiento de la porfiria cutánea tarda?
- a. Las sangrías siguen siendo un tratamiento válido
  - b. Los antipalúdicos se utilizan especialmente cuando no hay sobrecarga férrica
  - c. Con las sangrías se producen remisiones mantenidas
  - d. El primer signo que mejora es la hiperpigmentación cutánea
  - e. Con los antipalúdicos pueden aumentar las porfirinas en orina
20. En la porfiria hepatoeritrocitaria:
- a. Las sangrías siguen siendo un tratamiento válido
  - b. A diferencia de la porfiria cutánea tarda no existen isocoproporfirinas en heces
  - c. La actividad enzimática se sitúa alrededor del 50%
  - d. Todos los pacientes son heterocigotos dobles
  - e. Existe un aumento de las protoporfirinas en hematíes

---

**Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 1 de 2006.**

---

**Respuestas del cuestionario del número 3 de 2005:** 1a 2c 3b 4d 5a 6a 7a 8c 9c 10a 11a 12b 13a 14c 15a 16c 17b 18a 19b 20a