

Porfiria eritropoyética congénita: reporte de un caso y recomendaciones de manejo

Congenital erythropoietic porphyria: case report and management recommendations

Dra. Claudia Salomone B.,^a Dra. Isabel Ogueta C.,^a Dr. Carlos Reyes V.,^a Dra. Gloria Durán S.,^b
Dra. Noemí Aguirre^b y Dra. Angélica Wietstruck^b

RESUMEN

La porfiria eritropoyética congénita es una porfiria cutánea no aguda, extremadamente poco frecuente, autosómica recesiva, producida por la deficiencia de la enzima uroporfirinógeno III sintetasa codificada en el gen *UROS*, en el cromosoma 10q26.2. Esto genera el depósito y la acumulación de porfirinas en las córneas, los huesos y los dientes. Se presenta desde los primeros meses de vida con intensa fotosensibilidad, que se manifiesta con fragilidad cutánea con formación de vesículas, bulas y costras. El curso grave lleva a la mutilación de tejidos acrales, compromiso ocular, anemia hemolítica e hipersplenismo. El manejo es complejo, basado, sobre todo, en la fotoprotección. Un correcto diagnóstico y enfrentamiento puede mejorar notablemente la calidad y expectativas de vida de estos pacientes. Se presenta el caso de un lactante con porfiria eritropoyética congénita confirmada con el estudio genético.

Palabras clave: porfiria eritropoyética congénita, porfirinas, uroporfirinógeno III sintetasa.

ABSTRACT

Congenital erythropoietic porphyria is an extremely rare, autosomal recessive, non-acute cutaneous porphyria, caused by uroporphyrinogen III synthase deficiency, codificated by *UROS* gene on the chromosome 10q26.2. Porphyrins deposit in cornea, bones and teeth. The first symptoms could be manifested in early childhood, with skin fragility, vesicles and bullae. Severe course produces acral tissues mutilation, eye involvement, hemolytic anemia and hypersplenism. The treatment is complex and it is based in the photoprotection. A correct diagnosis can significantly improve the quality and life expectancy of these patients. We present the case of a child with congenital erythropoietic porphyria confirmed by genetic analysis.

Key words: congenital erythropoietic porphyria, porphyrins, uroporphyrinogen III synthetase.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e300>

Cómo citar: Salomone B. C, Ogueta C. I, Reyes V. C, et al. Porfiria eritropoyética congénita: reporte de un caso y recomendaciones de manejo. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(2):e300-e302.

INTRODUCCIÓN

La porfiria eritropoyética congénita (PEC) se genera a partir de un defecto en la síntesis del grupo hemo, secundario al déficit de la enzima uroporfirinógeno III sintetasa (*UROS*), codificada por el gen *UROS* en el cromosoma 10q26.2. Es una patología de muy baja frecuencia, que se transmite en forma autosómica recesiva.^{1,2} Clínicamente, se caracteriza por una grave fotosensibilidad asociada a anemia hemolítica crónica. Desde las primeras semanas de vida, se manifiesta fragilidad cutánea, vesículas, ampollas o bulas en las regiones fotoexpuestas e hipertriosis progresiva, que puede llegar a ser generalizada. El primer signo clínico es la emisión de orinas anaranjadas o rojizas, que tiñen los pañales. La eritrodoncia es un signo característico producido por el depósito de porfirinas en los dientes: se observan dientes con coloración café rojiza, tanto la dentición primaria como secundaria, que emiten fluorescencia roja con luz de Wood. Aunque se describe un amplio espectro clínico, en algunos casos, puede evolucionar con un curso grave, con mutilación de zonas acrales, gran fotosensibilidad, anemia grave, esplenomegalia, lesión corneal, que puede llevar a la ceguera, y notable deterioro de la calidad de vida e impacto en la expectativa de vida de estos pacientes.

OBJETIVO

Exponer el primer caso clínico confirmado con esta patología en nuestro país, además de plantear novedades en el manejo de estos pacientes, a partir de la experiencia en nuestro centro.

a. Departamento de Dermatología.

b. División de Pediatría.

Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Correspondencia:

Dra. Isabel Ogueta C.: iaogueta@uc.cl.

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-6-2017

Aceptado: 5-10-2017

CASO CLÍNICO

Lactante de sexo masculino de siete meses de vida, hijo de padres sanos, no consanguíneos, con un hermano de siete años sano y sin historia familiar de enfermedades hereditarias. Tenía antecedentes de haber sido un recién nacido de término, adecuado para la edad gestacional y con buen desarrollo pondoestatural y psicomotor. Lo trajeron sus padres por un cuadro presente desde el nacimiento, caracterizado por piel gris oscura, uñas azuladas, ampollas subungueales con posterior pérdida de la lámina ungueal, orina de color anaranjado y reciente erupción de piezas dentales de color oscuro (*Figura 1*).

Al momento del examen físico, se destacaba piel de color gris azulada, hipertrichosis facial, erosión en la mejilla cubierta con una costra (*Figura 2*) y algunas cicatrices atróficas residuales en la cara, las uñas distróficas y con onicolisis, incisivos inferiores de color oscuro, sin esplenomegalia.

FIGURA 1. Eritrodoncia



FIGURA 2. Ampollas en mejillas



El estudio de porfirinas mostró un patrón característico (*Tabla 1*), que, sumado a la clínica, permitió plantear el diagnóstico de porfiria eritropoyética. La presencia de dos mutaciones *missense*, previamente reportadas en el gen *URO3* (p.V82F/p.T228M), confirmó la PEC.

Actualmente, nuestro paciente se mantiene con controles periódicos multidisciplinarios con Pediatría, Dermatología, Oftalmología, Odontología y Hematología. Ha evolucionado con buena respuesta a las medidas generales de fotoprotección, con vesículas aisladas en las áreas fotoexpuestas, y sin desarrollo de anemia, pese al porcentaje de reticulocitos de 4,7%. Recientemente, se ha iniciado un estudio de compatibilidad y la búsqueda de un donante para un eventual trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

DISCUSIÓN

El manejo de la PEC es complejo y depende de la gravedad y de la presentación clínica de cada caso. Las alternativas terapéuticas incluyen fotoprotección, con el objeto de prevenir la formación de ampollas y cicatrices, mediante el uso de guantes, sombreros amplios, bufandas, cuellos altos, mangas largas, pantalones largos y quitasoles con protección ultravioleta.⁴ El uso de protectores solares convencionales que bloquean la radiación ultravioleta no es efectivo, debido a que, en esta patología, la fotosensibilidad está dada por la luz visible y UVA, por lo que es necesario el uso de pantallas minerales, como aquellas con altas concentraciones de óxido de zinc. Estas dejan una película opaca no siempre bien aceptada por los pacientes, por lo que una alternativa cosmética aceptable es utilizar los nuevos preparados de alto factor protector que contienen dióxido de titanio, que son capaces de bloquear todas las longitudes de ondas, incluidas las nocivas. Los fotoprotectores deben ser aplicados antes de la fotoexposición y

TABLA 1. Patrón de porfirinas urinarias en el paciente

Uroporfirina	13 116 ug/L (N < 21)
Heptacarboxiporfirina	274 ug/L (N < 3)
Hexacarboxiporfirina	100 ug/L (N < 2)
Pentacarboxiporfirina	586 ug/L (N < 3)
Coproporfirina I	3146 ug/L (N < 16)
Coproporfirina III	82 ug/L (N < 50)

N: valor normal.

reaplicados cada 2 horas. Las luces fluorescentes deben ser reemplazadas por luz roja o se deben instalar pantallas que actúen como filtro. También se recomienda el uso de filtros en las ventanas de las casas y de los autos para reflejar la luz visible y la luz UVA, lo que evita que sean absorbidas por las porfirinas.

La fotoprotección ocular para evitar el daño corneal es imprescindible. Siempre se debe considerar el suplemento con hierro, calcio y vitamina D, debido al riesgo de anemia, osteopenia y osteoporosis.⁴

Cuando existen manifestaciones hematológicas graves, como la anemia hemolítica o la trombocitopenia, que requieren de transfusión crónica, está indicado considerar el TPH. Existen casos de remisión completa reportados en la literatura.^{5,6} Otros criterios que han sido planteados como indicación de trasplante son los siguientes:

1. Presencia de un genotipo asociado a peor pronóstico (por ejemplo p.C73R/p.C73R).
2. Enfermedad grave en el período neonatal.
3. Presencia de enfermedad progresiva que genere fotomutilación.⁴

En la actualidad, el TPH constituye la única opción efectiva en la PEC, al sustituir los eritroblastos de la médula ósea y corregir, así, el defecto enzimático con la reducción de los niveles de porfirinas y la consecuente disminución de la sintomatología cutánea.⁷

Se han publicado reportes aislados de 22 pacientes con PEC que fueron trasplantados desde 1991 hasta 2012. Estos casos fueron resumidos por Martínez Peinado y col.: catorce pacientes recibieron injertos de un donante hermano y los ocho restantes, de donantes no relacionados; todos, excepto uno, tenían un fenotipo de enfermedad grave. Hubo corrección de la deficiencia enzimática, junto con una mejoría clínica en 18 de estos 22 pacientes, aunque sus niveles de porfirinas urinarias se mantienen ligeramente altas, lo que demuestra que tejidos distintos de la médula ósea participan en la

producción de porfirina en esta enfermedad.⁵ Las complicaciones reportadas fueron toxicidad hepática grave, enfermedad venooclusiva hepática, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica, enfermedades infecciosas asociadas a inmunosupresión e, incluso, la muerte de tres pacientes (dos por infección y uno por toxicidad relacionada con el trasplante).^{3,5} Los centros con experiencia en trasplante han logrado disminuir las complicaciones gracias al uso de condicionamientos menos tóxicos, la selección de injertos idóneos (con compatibilidad en alta resolución), la prevención de la EICH y el monitoreo y tratamiento precoz de potenciales infecciones, lo que logró mejorar la sobrevida en pacientes con enfermedades no oncológicas como esta. La recomendación de expertos es que el TPH se realice precozmente, debido a que las transfusiones repetidas pueden producir alosensibilización y sobrecarga de hierro, que aumentan el riesgo de EICH y enfermedad venooclusiva hepática, respectivamente.⁵

Se presenta este caso debido a su baja incidencia y como el primero reportado en Chile. ■

REFERENCIAS

1. Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol* 2006;135(3):281-92.
2. Timonen K, Nuutinen P, Kauppinen R. Erythropoietic porphyrias. *Duodecim* 2012;128(12):1257-63.
3. Darwich E, Herrero C. Novedades en las porfirias eritropoyéticas. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104(3):212-9.
4. Katugampola RP, Ansley AV, Finlay AY, et al. A management algorithm for congenital erythropoietic porphyria derived from a study of 29 cases. *Br J Dermatol* 2012;167(4):888-900.
5. Martínez Peinado C, Díaz de Heredia C, To-figueras J, et al. Successful treatment of congenital erythropoietic porphyria using matched unrelated hematopoietic stem cells transplantation. *Pediatric Dermatol* 2013;30(4):484-9.
6. Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, et al. Porphyrias: A 2015 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39(4):412-25.
7. Rossetti MV, Parera V, Melito V, et al. Porfiria Congénita Erytropoyética en la Argentina: 4 niños y un caso de manifestación tardía. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2007;41(3):359-67.