

Las Porfirias

The Porfirias

Dr. Edwin Medina C.*, Dra. Berta Carbajal*,
Dr. César Ponce*, Dra. Nelly Sandoval*, Dr. Evandro Valladares*

Las *porfirias* (del griego *porphuros* que significa *púrpura*) son un grupo de trastornos hereditarios o adquiridos debido a deficiencias en la actividad de enzimas específicas en la vía biosíntesis del *hem*. Las deficiencias enzimáticas pueden ser parciales o casi completas. En consecuencia, las porfirinas y/o sus precursores son anormalmente producidos en exceso, se acumulan en los tejidos, y se excretan en las heces y orina. Estos trastornos se clasifican en hepáticos y eritropoiéticos, dependiendo del sitio primario de sobreproducción y acumulación de las porfirinas o sus precursores. Las principales manifestaciones de las porfirias hepáticas son neurológicas (dolor abdominal, neuropatía y trastornos mentales), mientras que las porfirias eritropoiéticas característicamente causan fotosensibilidad cutánea. El compromiso neurológico en las porfirias hepáticas es pobremente comprendido. La fotosensibilidad cutánea se debe a la excitación que la luz ultravioleta provoca en las porfirinas acumuladas en la piel, conduciendo a daño celular, cicatrización y deformidades. Algunas hormonas esteroideas, drogas y la dieta influyen en la producción de las porfirinas y sus precursores, precipitando o incrementando la severidad de algunas porfirias. De allí que las porfirias son en realidad trastornos *ecogénicos*, en los cuales los factores genéticos, fisiológicos y ambientales interactúan para producir la enfermedad.

Los síntomas de las porfirias son inespecíficos, y el diagnóstico frecuentemente se retrasa. El diagnóstico definitivo de la enfermedad radica en la identificación de la defi-

ciencia enzimática específica. El aislamiento y caracterización del ADN que codifica las enzimas de la biosíntesis del hem permiten definir las lesiones moleculares responsables de cada porfiria.

BIOSÍNTESIS DEL HEM

La primera y las últimas tres enzimas en la vía biosintética del hem se localizan en la mitocondria, mientras que las restantes cuatro se hallan en el citosol. Los dos grandes sitios de producción del hem son el hígado y la médula ósea eritroide.

DELTA-AMINOLEVULINATO SINTETASA

La primera enzima es la *delta-aminolevulinato sintetasa* (ALAS) que cataliza la condensación de glicina y succinil coenzima A para formar ácido delta-aminolevulinico (ALA). La enzima se localiza en la membrana interna de la mitocondria y requiere del piridoxal 5 -fosfato como cofactor. La actividad de ALAS es baja y constituye el paso limitante de la síntesis del hem. Las isoenzimas ALAS hepática y eritroide son codificadas por dos genes nucleares distintos, ALAS 1 y ALAS 2, respectivamente. El locus para el gene ALAS 1 está en el cromosoma 3p21.1, y aquél para el gene ALAS 2 está en el cromosoma Xp11.21. La deficiencia congénita de ALAS 2 se asocia a anemia sideroblastica ligada a X.

DELTA-AMINOLEVULINATO DESHIDRATASA

La segunda enzima, la *delta-aminolevulinato deshidratasa* (ALAD) condensa dos moléculas de ALA para formar un monopirrol, el porfobilinógeno (PBG). La porfiria por deficiencia de ALAD es debida a la actividad casi inexistente de la enzima. El gene se localiza en el cromosoma 9q34.

* Postgrado de Medicina Interna, Hospital-Escuela.

PORFIBILINOGENO DEAMINASA

La *porfobilinógeno deaminasa* (PBGD) también conocida como *hidroxi-metilbilano sintetasa* (HMBS) ó *uroporfirinógeno I sintetasa*, cataliza la condensación de cuatro moléculas de PBG para producir un tetrapirrol lineal, el hidroxi-metilbilano. A la enzima PBGD se le ha asignado el cromosoma 11 q23-qter. En ausencia de la enzima subsiguiente, la *uroporfirinógeno III cosintetasa*, el hidroxi-metilbilano se convierte espontáneamente en un tetrapirrol en anillo, el uroporfirinógeno I. En cambio, en presencia de la cosintetasa supradicha, se forma uroporfirinógeno III.

UROPORFIRINÓGENO III COSINTETASA

La *uroporfirinógeno III cosintetasa* (UROS) cataliza la formación de uroporfirinógeno III a partir de hidroxi-metilbilano. El locus genético de UROS está en el cromosoma 10q25.3-26.3. La deficiencia homocigota de UROS se asocia con porfiria eritropoiética congénita.

UROPORFIRINOGENO DESCARBOXILASA

Esta enzima citosólica es la quinta en la vía de síntesis del hem. La *uroporfirinógeno descarboxilasa* (UROD) cataliza la remoción secuencial de los cuatro grupos carboxilo a partir de las cadenas laterales de ácido acético del uroporfirinógeno III, formándose coproporfirinógeno III, un porfirinógeno tetracarboxilado. El gene para UROD se localiza en el cromosoma 1p34. La porfiria cutánea tarda se debe a la deficiencia parcial o heterocigota de UROD, mientras que la porfiria hepatoeritropoiética es causada por la deficiencia homocigota de la enzima.

COPROPORFIRINÓGENO OXIDASA

El coproporfirinógeno III ingresa a la mitocondria, en donde la sexta enzima, la *coproporfirinógeno oxidasa* (COPRO) cataliza la descarboxilación de dos de sus cuatro grupos de ácido propiónico. Se forman así los dos grupos vinilo del protoporfirinógeno IX, un porfirinógeno dicarboxilado. El gene para COPRO se encuentra en el cromosoma 3q12. La coproporfiria hereditaria es causada por la deficiencia parcial o heterocigota de COPRO.

PROTOPORFIRINÓGENO OXIDASA

La oxidación del protoporfirinógeno IX a protoporfirina IX es mediada por la enzima mitocondrial *protoporfirinógeno oxidasa* (PROTO), al remover seis átomos de hidrógeno. El producto de dicha reacción es una porfirina (forma oxidada), a diferencia de los tetrapirroles precedentes que son porfirinógenos (formas reducidas). El locus genético de la enzima PROTO está en el cromosoma

1q32. La porfiria variegata es causada por la deficiencia parcial o heterocigota de la PROTO.

FERROQUELATASA

El paso final en la síntesis del hem es la inserción de hierro (ión ferroso) en la protoporfirina IX, reacción catalizada por la enzima mitocondrial *ferroquelatasa* (FECH). Se la conoce también como *hem sintetasa o protohem ferroliasa*. El gene de esta última enzima se halla en el cromosoma 18q21.3. La protoporfina eritropoiética es debida a deficiencia parcial o heterocigota de FECH.

REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS DEL HEM

Cerca del 85% del hem producido en el cuerpo se sintetiza en las células eritroides (provisión de hem para la hemoglobina), y el resto es producido en el hígado. Allí, la vía de síntesis del hem está controlada por un mecanismo de retroalimentación negativa. El hem reprime la síntesis del ARN mensajero de ALAS, e interfiere con el transporte de la enzima desde el citosol hasta la mitocondria. La ALAS es inducida por muchos de los mismos químicos que activan las enzimas del citocromo P450 del retículo endoplásmico hepático. Dado que la mayoría del hem hepático se usa para sintetizar las enzimas del citocromo P450, éstas y el ALAS son reguladas de manera coordinada.

La producción del hem para la hemoglobina es regulada por mecanismos distintos. El ALAS eritroide es codificado por el cromosoma X a un nivel mayor que la enzima hepática. El transporte de hierro a las células eritroides depende de mecanismos específicos. Durante la diferenciación eritroide, la actividad de las enzimas biosintéticas del hem se incrementa de manera coordinada.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS PORFIRINAS Y SUS PRECURSORES

La fotosensibilidad que caracteriza las formas cutáneas de porfiria radica en la acumulación excesiva de porfirinas libres en la piel. Normalmente existen tan sólo en pequeñas cantidades. Al exponerse a radiación electromagnética con longitud de onda de aproximadamente 400nm y en presencia de oxígeno, las porfirinas causan daño fotodinámico en tejidos, células elementos subcelulares y biomoléculas, mediante especies reactivas de

oxígeno. Por otro lado, las manifestaciones neurológicas todavía no han sido explicadas de manera convincente.

CLASIFICACION DE LAS PORFIRIAS

Las porfirias han sido clasificadas tradicionalmente en *hepáticas* y *eritroides*, en función del sitio primario de sobreproducción y acumulación de las porfirinas o sus precursores. También pueden ser clasificadas en *porfirias hepáticas agudas* y *porfirias cutáneas*. Las primeras se caracterizan desde el punto de vista bioquímico por sobreproducción de los precursores de porfirinas (e.g. ALA ó PBG); clínicamente, se caracterizan por trastornos neurológicos. Las porfirias cutáneas responden a la producción excesiva de porfirinas y exhiben fotosensibilidad. Dichas clasificaciones no son absolutas, pues hay cuadros de alteraciones neurológicas y cutáneas a la vez.

LAS PORFIRIAS HEPÁTICAS

Las porfirias hepáticas agudas se caracterizan por el inicio abrupto de las manifestaciones neurológicas. Estas enfermedades se suscitan en cualquier raza. En la mayoría de los países europeos, se estima que la prevalencia de porfiria aguda clínicamente manifiesta es de 1 a 2 por 100.000 habitantes. La mayor parte de estos individuos exhibe *porfiria intermitente aguda* (AIP). La *porfiria variegata* (VP) representa sólo un tercio de la prevalencia de la AIP en el Reino Unido. En Sudáfrica cerca de 10.000 personas de descendencia Afrikaans padecen VP. Empero, aún en este país, la mayoría de los ataques agudos es causado ahora por AIP. La *coproporfiria hereditaria* (HCP) es todavía menos frecuente que las anteriores.

La frecuencia de los genes para estos trastornos es mayor que la prevalencia de los casos manifiestos. Los estudios bioquímicos en familiares de pacientes con porfiria aguda sintomática sugieren que al menos el 90% de los individuos con AIP ó VP es clínicamente latente. Ésto arroja una frecuencia de 1 a 2 por 10.000 personas para AIP.

PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA

La *porfiria intermitente aguda*, también conocida como *porfiria sueca* o *pirroloporfiria*, es una condición autosómica dominante causada por un déficit del 50% de la actividad de la porfobilinógeno deaminasa (PBGD). La dis-

tribución geográfica de la enfermedad es amplia. La AIP es probablemente la porfiria genética más común. Es especialmente común en Escandinavia y quizás Gran Bretaña. El trastorno se expresa clínicamente casi sin excepción después de la pubertad, y más frecuentemente en mujeres que en hombres. La actividad enzimática deficitaria se demuestra en todos los tejidos, incluyendo los eritrocitos, en la mayoría de los pacientes (85% ó más). La expresión clínica de la enfermedad es muy variable, y generalmente está asociada a factores ambientales o adquiridos (e.g. estado nutricional, drogas, dieta, corticosteroides, otros químicos endógenos y exógenos). El defecto patobiológico cardinal de la enfermedad es la afección neurológica que puede comprometer el sistema nervioso periférico, autónomo y central.

FACTORES PRECIPITANTES

Los heterocigotos asintomáticos (cerca del 90% de los individuos con deficiencia documentada de PBGD) pueden no exhibir anormalidades en la concentración de precursores de porfirinas o bien síntomas clínicos. En personas con AIP latente o que anteriormente se había manifestado clínicamente, el ataque agudo puede ser precipitado por factores endocrinos (esteroides gonadales; un grupo de mujeres experimenta exacerbaciones cíclicas premenstruales de la enfermedad), dietéticos (hiporexia o ingesta calórica reducida), estrés (enfermedades concomitantes, infecciones, ingesta alcohólica, cirugía) y drogas. Las drogas dañinas incluyen barbitúricos, sulfonamidas, mefenitoína, carbamazepina, ácido valpróico, griseofulvina, danazol, ergotamina, estrógenos y progestágenos, etc. Se consideran seguras la aspirina, acetaminofén, analgésicos narcóticos, penicilina y derivados, insulina, glucocorticoides, etc.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La AIP es una porfiria hepática aguda severamente debilitante, pero raramente fatal. Dado que los síntomas neurovisceral rara vez ocurren antes de la pubertad y son inespecíficos, es necesario un alto índice de sospecha para diagnosticar la enfermedad. El dolor abdominal, que puede ser localizado o generalizado, es el síntoma más común; frecuentemente, señala el inicio del ataque agudo. Puede ser percibido como continuo o espasmódico. Otras manifestaciones gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, constipación o diarrea, distensión abdominal e íleo. La irritación peritoneal, fiebre y leucocitosis usualmente están ausentes o son muy leves pues la afección es

de naturaleza neurológica y no inflamatoria. Asimismo, pueden suscitarse taquicardia, hipertensión arterial, retención urinaria, disuria, alteraciones mentales, debilidad muscular, hipoestesia, dolor en extremidades, cabeza cuello o tórax. La taquicardia, hipertensión arterial, intranquilidad, temblores y sudoración excesiva son debidos a hiperactividad simpática.

La neuropatía periférica responde a degeneración axonal (en lugar de desmielinización) y afecta primariamente las neuronas motoras. No siempre hay afección neuropática significativa en el curso de un ataque de porfiria aguda; comúnmente predominan los síntomas abdominales. La neuropatía motora afecta los músculos proximales inicialmente, sobre todo en hombros y brazos. El curso y la severidad del trastorno son variables. Los reflejos osteotendinosos pueden ser normales o estar aumentados, pero están disminuidos o abolidos en la neuropatía avanzada. La debilidad motora puede ser asimétrica y focal, e involucrar los pares craneales. La debilidad muscular progresiva puede conducir a parálisis bulbar y respiratoria, e inclusive a la muerte si el diagnóstico y tratamiento se demoran. La muerte súbita puede ser causada por hiperactividad simpática y arritmia cardíaca.

Las alteraciones mentales consisten en ansiedad, insomnio, depresión, desorientación, alucinaciones y paranoia. El ataque agudo puede ser erróneamente considerado un trastorno neuropsiquiátrico únicamente. Por otro lado, es posible que se produzcan convulsiones, ya sea por compromiso neurológico o hiponatremia. Esta última corresponde a afección hipotalámica, secreción inapropiada de vasopresina, o pérdidas electrolíticas por vómitos, diarrea, aporte inadecuado o a través de la orina. Entre ataques, puede acaecer hipertensión arterial sostenida en hasta el 40% de los pacientes. No hay manifestaciones cutáneas asociadas con esta enfermedad.

Cuando un ataque se resuelve, el dolor abdominal puede desaparecer en unas cuantas horas. y la debilidad muscular mejora en el transcurso de unos días o inclusive años.

DIAGNÓSTICO

Los niveles de ácido *delta-aminolevulínico* (ALA) y *porfobilinógeno* (PBG) en plasma y orina están incrementados durante los ataques agudos. La excreción urinaria de PBG es usualmente de 50 a 200 mg/día (normal: 0 a 4 mg día), mientras que la de ALA es de 20 a 100 mg día (normal:

1 a 7 mg día). La excreción de estos compuestos disminuye a la par de la mejoría clínica, particularmente tras la infusión de hematina. Un PBG urinario normal excluye a la AIP como causa de las manifestaciones clínicas de un paciente en particular. Las porfirinas fecales están normales o mínimamente elevadas en la AIP. La prueba de Watson-Schwartz es ampliamente utilizada para la detección de PBG urinario. Sin embargo, este examen es cualitativo y no es específico; debe ser confirmado con el método cuantitativo de columna de Mauzerall y Granick. La producción de hemoglobina y bilirrubinas en la AIP es normal.

La deficiencia enzimática es detectable en los eritrocitos de la mayoría de los pacientes heterocigotos (*AIP clásica*); en aquéllos con la forma eritroide de la enfermedad (*AIP eritroide*), el déficit enzimático es detectable sólo en los tejidos no eritroides (ej: linfocitos, fibroblastos).

TRATAMIENTO

El tratamiento entre ataques implica un adecuado aporte nutricional, evitar las drogas y químicos que exacerban la porfiria, y el tratamiento oportuno de infecciones u otras enfermedades intercurrentes. Durante los ataques agudos de la enfermedad, puede requerirse de analgésicos narcóticos para el dolor abdominal; las fenotiazinas son útiles para las náuseas, vómitos, ansiedad e intranquilidad. El hidrato de cloral resulta útil para el insomnio, y probablemente dosis bajas de benzodiazepinas sean asequibles como tranquilizantes. Los casos severos deben ser tratados con la administración IV de glucosa (mínimo 300 g/día). Ha de considerarse alimentación parenteral completa si la vía oral estará suspendida por un período prolongado. La administración de hem IV es más efectiva que la glucosa para reducir la excreción de precursores de porfirinas, produciéndose una recuperación probablemente mas rápida. Si este recurso terapéutico se dilata, su efectividad se reduce. Así pues, deben brindarse cuanto antes 3 a 4 mg de hem al día por 4 días, ya sea en la forma de hematina, hem albúmina o hem arginato. La administración nasal o subcutánea de agonistas análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante inhiben la ovulación, y así reducen marcadamente la frecuencia de ataques perimenstruales de AIP en algunas mujeres con exacerbación cíclica de la enfermedad (medida no aprobada por la FDA).

PORFIRIA POR DEFICIENCIA DE DELTA-AMINOLEVULINATO DESHIDRATASA

La *porfiria por deficiencia de delta-aminolevulinato deshidratasa* (ADP) es un trastorno autosómico recesivo, resultante del déficit homocigoto de ALAD. Es una enfermedad apenas descrita en cuatro hombres europeos no emparentados entre sí (dos alemanes, un sueco y un belga). Se colige fácilmente que ésta es la forma más rara de porfiria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica es variable. Los signos y síntomas de la ADP incluyen vómitos, dolor en los brazos y piernas, y neuropatía, precipitadas por la ingesta de alcohol, estrés e ingesta disminuida de alimentos. Uno de los pacientes es un infante con hipotonía muscular generalizada e insuficiencia respiratoria.

DIAGNÓSTICO

La excreción urinaria de ALA es muy elevada, mientras que la de PBG es normal. Los niveles urinario y eritrocitario de porfirinas son marcadamente altos. El diagnóstico definitivo requiere la demostración de la deficiencia enzimática en los eritrocitos.

Los individuos heterocigotos no exhiben la enfermedad clínica.

TRATAMIENTO

La ADP debe manejarse como la AIP.

COPROPORFIRIA HEREDITARIA

La *coproporfiria hereditaria* (HCP) es una forma autosómica dominante de porfiria hepática, a causa de deficiencia heterocigota de la enzima *coproporfinógeno oxidasa* (COPRO). Esta enfermedad es similar a la ADP ó AIP, aunque comúnmente más leve. Además, puede haber fotosensibilidad. La expresión clínica de la enfermedad es variable e influyen los mismos precipitantes que en la AIP. Muy raramente, ocurre deficiencia homocigota de la enzima responsable, la cual se asocia a una forma más severa de la enfermedad. La HCP es mucho menos frecuente que la AIP.

HALLAZGOS CLÍNICOS

La enfermedad no se expresa clínicamente sino hasta después de la pubertad, siendo más comunes los síntomas en mujeres. Predominan los síntomas neuroviscerales que

son esencialmente indistinguibles de aquellos de la AIP o ADP. Se experimenta dolor abdominal, vómitos, constipación, neuropatía y alteraciones psiquiátricas. La fotosensibilidad cutánea es característica del 30% de los casos. Los ataques pueden ser precipitados por el embarazo, el ciclo menstrual y los anticonceptivos esteroideos; sin embargo, lo más frecuente es la administración de drogas, particularmente barbitúricos. La fotosensibilidad es parecida a la de la *porfiria cutánea tarda* y *porfiria variegata*. En el caso de homocigotos, las manifestaciones cutáneas pueden suscitarse desde la niñez.

DIAGNÓSTICO

La coproporfirina (especialmente de tipo III) está marcadamente elevada en la orina y heces de pacientes sintomáticos, y algunas veces aún sin síntomas. La coproporfirina fecal puede ser quelada con cobre. Es posible que se verifique hiperexcreción de ALA, PBG y uroporfirina en orina durante las exacerbaciones de la enfermedad. A diferencia de la AIP, éstas generalmente vuelven a ser normales en los períodos entre ataques. La actividad de la COPRO típicamente se reduce en un 50% en heterocigotos, y en 90% a 98% en los homocigotos.

TRATAMIENTO

Es esencial identificar y evitar los factores precipitantes. Los síntomas neurológicos se tratan igual que en la AIP. La flebotomía y cloroquina son inefectivas en el tratamiento de las lesiones cutáneas.

PORFIRIA CUTÁNEA TARDA

La *porfiria cutánea tarda* (PCT) aglutina un grupo heterogéneo de enfermedades porfiricas cutáneas debidas a deficiencia de la uroporfinógeno descarboxilasa (UROD), que pueden ser hereditarias o, más comúnmente, adquiridas. La PCT es la más frecuente de todas las porfirias. Puede ser esporádica (tipo I) o familiar (tipos II y III), asimismo, puede desarrollarse tras a exposición a hidrocarburos aromáticos halogenados. En todos los tipos de PCT, la UROD hepática es deficitaria.

El tipo I es una enfermedad adquirida que se presenta típicamente en adultos a raíz de la actividad reducida de la UROD hepática, mas no eritrocitaria. Ocasionalmente, se produce de manera espontánea; más frecuentemente, se asocia a algún factor ambiental precipitante, como ser el alcohol, estrógenos, drogas, o a un proceso comórbido. En cambio, el tipo II es una condición hereditaria autosómica dominante. Se asocia a una reducción

de la actividad de UROD en todos los tejidos. El tipo III también es adquirido, pero el defecto se limita al hígado; la actividad y concentración de la UROD eritrocitaria son normales.

La PCT es probablemente la forma más común de todas las porfirias. No se ha esclarecido su incidencia exacta. Se la reconoce mundialmente, presentándose en todas las razas. Es particularmente frecuente en los Bantús de Sudáfrica. La PCT tipo I es generalmente más común que la tipo II en Europa, Sudáfrica y América del Sur; dicha tendencia es menos notoria en América del Norte. Previamente, se la creyó más frecuente en los hombres, quizás porque tradicionalmente han ingerido más alcohol que las mujeres. Ahora, la incidencia en uno y otro es equiparable (a raíz de anticonceptivos, estrógenos posmenopausia y alcohol).

HALLAZGOS CLÍNICOS

La principal característica clínica de la afección es la fotosensibilidad cutánea. No se observan manifestaciones de índole neurológico. El hallazgo patognomónico de la PCT es la presencia de vesículas o bulas en áreas de la piel expuestas al sol, particularmente en el dorso de manos y pies, rostro, antebrazos y piernas. La piel de estas áreas es friable, y el menor trauma puede conducir a la formación de bulas. Las vesículas y bulas son precedidas por costras y cicatrices superficiales. La aparición de pequeñas placas blanquecinas, denominadas milia, pueden preceder o seguir a la formación de vesículas. Las bulas y piel denudada sanan lentamente, siendo propensas a infección. Otras características incluyen hipertrichosis facial e hiperpigmentación. En ocasiones, se produce foto-onicólisis. No hay afección neurológica en la PCT.

La incidencia de hepatitis B y C es mayor en pacientes con PCT que el resto de la población. De igual manera, la incidencia de carcinoma hepatocelular es mayor que en la población general.

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico de la PCT es relativamente específico, pero puede ser confundido con otras enfermedades porfiricas (e.g. *porfiria variegata*) y no porfiricas (e.g. lupus eritematoso sistémico, escleroderma). Las porfirinas están incrementadas en el hígado, plasma, orina y heces. El ALA urinario puede estar ligeramente incrementado, pero el nivel de PBG es normal. El incremento de isocoproporfirinas (o una proporción isocoproporfirina: coproporfirina mayor o igual a 0,1) es diagnóstica de

PCT.

TRATAMIENTO

Deben discontinuarse la ingesta de alcohol, suplementos de hierro, estrógenos y cualquier otra droga que exacerbe la enfermedad. Sin embargo, esto no siempre conduce hacia la mejoría. Puede casi siempre lograrse una respuesta completa mediante flebotomías repetidas; éstas reducen las concentraciones de porfirina urinaria e inducen la remisión clínica. Los efectos benéficos de las flebotomías se derivan de la reducción en la cantidad de hierro corporal total. Puede removerse una unidad de sangre (450mL) cada 1 a 2 semanas. A raíz de que el exceso de hierro no es marcado en la mayoría de los casos, la remisión puede no suscitarse sino hasta después de 5 ó 6 flebotomías. Han de monitorizarse periódicamente el hematócrito, niveles de hemoglobina y ferritina, para evitar el desarrollo de deficiencia de hierro y anemia. Tras la remisión, no se requiere de más flebotomía aún si los niveles de ferritina son nuevamente normales. Las recaídas se tratan con nuevas flebotomías.

La PCT también puede tratarse con cloroquina o hidrox-cloroquina, las cuales se unen con las porfirinas excedentes y promueven su excreción. Han de administrarse pequeñas dosis (e.g. 125mg de fosfato de cloroquina dos veces por semana), ya que las dosis estándar pueden inducir incrementos transitorios, algunas veces marcados, de la fotosensibilidad y daño hepatocelular.

La terapia combinada probablemente disminuya la incidencia de los efectos secundarios.

PORFIRIA HEPATOERITROPOIÉTICA

La *porfiria hepatoeritropoiética* (EP) es una forma rara de porfiria, de carácter autosómico recesivo, que resulta de la deficiencia homocigota de UROD. Se han reportado cerca de 20 casos a nivel mundial.

HALLAZGOS CLÍNICOS

Se caracteriza por severa fotosensibilidad y fragilidad de la piel que se inician en la temprana infancia o la niñez. No obstante, se han descrito casos que debutan en la edad adulta. Son características la orina rosácea, la severa fotosensibilidad que conduce a cicatrización y mutilación de las áreas de piel expuestas al sol, los cambios esclerodermoides, hipertrichosis, eritrodontia, anemia (generalmente hemolítica), y hepatoesplenomegalia.

DIAGNÓSTICO

Aparte de la clínica, los criterios diagnósticos comprenden niveles elevados en orina y heces de isocoproporfirina y protoporfirina zinc eritrocitaria. A diferencia de la PCT, las concentraciones de hierro sérico son normales.

TRATAMIENTO

Evitar la exposición solar y usar bloqueadores tópicos es esencialmente todo cuanto puede ser recomendado a estos pacientes. A diferencia de lo que sucede con la PCT, la flebotomía no produce ningún beneficio.

PORFIRIA VARIEGATA

La *porfiria variegata* (VP), conocida también como *protoproporfirina*, *porfiria genética de Sudáfrica* o *enfermedad real* (en referencia al rey Jorge III y la casa de Hanover), es una porfiria hepática causada por la deficiente actividad de la protoporfirinógeno oxidasa (PROTO). Es una deficiencia heterocigota, heredada como un rasgo autosómico dominante. Muy raramente, se advierte deficiencia homocigota de la actividad enzimática.

La VP es especialmente frecuente en Sudáfrica, en donde 3 de cada 1000 caucásicos padecen la enfermedad. La mayor parte es descendiente de una pareja que emigró de Holanda a Sudáfrica en 1688. La enfermedad ha sido descrita en todo el mundo y probablemente no haya predilección alguna por raza o sitio geográfico. La incidencia en Finlandia es de 1,3 por 100.000 habitantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología neurovisceral se desarrolla después de la pubertad, y similar a la observada en la ADP, AIP y HCP. Los ataques son precipitados por el mismo espectro de factores que han sido citados para la AIP. La fotosensibilidad es más común, y las lesiones son de mayor cronicidad que en la HCP. Las manifestaciones cutáneas incluyen vesículas, bulas, hiperpigmentación, milia, hipertrichosis y fragilidad de la piel. Dichas lesiones son clínica e histológicamente indistinguibles de aquéllas de la PCT. Los trastornos de piel son menos frecuentes en climas helados que en los calientes.

En los pacientes homocigotos hay fotosensibilidad severa, retardo del crecimiento ponderal y mental, y marcadas anomalías neurológicas. La enfermedad homocigota se inicia en la niñez.

La *porfiria dual* consiste en la ocurrencia simultánea de VP y PCT familiar. La *porfiria de Chester* consiste en el déficit simultáneo de PROTO y PBGD.

DIAGNÓSTICO

Cuando la VP es sintomática, los niveles de coproporfirina y protoporfirina en heces están elevados. Igual sucede con la coproporfirina en orina. El ALA y PBG urinarios están incrementados durante los ataques agudos. La VP puede ser distinguida rápidamente de las otras porfirias al examinar el espectro de emisión fluorescente de las porfirinas en el plasma a un pH neutral.

TRATAMIENTO

Los ataques agudos son tratados con hematina como en la AIP. Aparte de evitar la exposición solar, existen pocas medidas efectivas en el manejo de las lesiones cutáneas. Los betacarotenos, flebotomías y cloroquina no son útiles.

LAS PORFIRIAS ERITROPOIÉTICAS

En las porfirias eritropoiéticas, las porfirinas de los eritrocitos de la médula ósea y plasma se depositan en la piel y provocan fotosensibilidad cutánea.

PORFIRIA ERITROPOIÉTICA CONGÉNITA

La *porfiria eritropoiética congénita* (CEP), denominada también *enfermedad de Günther*, es trastorno autosómico recesivo. La anomalía primaria es una reducción en la actividad de la uroporfirinógeno III cosintetasa (UROS), produciéndose la acumulación e hiperexcreción principalmente de porfirinas del tipo I. No hay predominio de algún género o raza. Se han reportado menos de 200 casos.

HALLAZGOS CLÍNICOS

La primera pista que sugiere el diagnóstico de CEP en el recién nacido es el manchado rosado a café oscuro del pañal (a causa de las porfirinas en orina). La fotosensibilidad cutánea severa comienza en la infancia temprana. La piel expuesta al sol es friable, formándose erosiones costrosas o lesiones bulosas subepidérmicas. Las vesículas y bulas son susceptibles de romperse e infectarse. Hay hiperpigmentación y, menos comúnmente, hipopigmentación focal, engrosamiento de la piel, e hipertrichosis del rostro y extremidades. Las porfirinas se depositan en los huesos y dientes. Estos últimos fluorescen de color rojizo al exponerse a luz UV (eritrodontia). Los pacientes pueden exhibir anemia hemolítica y esplenomegalia, y cálculos biliares ricos en porfirinas. La médula ósea demuestra hiperplasia eritroide que puede ocasionar fracturas patológicas o colapso de los cuerpos vertebrales

(estatura corta). Una forma más leve comienza en la edad adulta.

DIAGNÓSTICO

La uroporfirina y coproporfirina (principalmente los isómeros I) se acumulan en la médula ósea eritrocitos, plasma, orina y heces. El diagnóstico se confirma por una marcada disminución de la actividad de la UROS.

TRATAMIENTO

Las medidas preventivas más importantes son evitar la luz solar, traumatismo e infecciones. Los bloqueadores solares tópicos son de alguna ayuda, al igual que los beta-carotenos orales. Las transfusiones de sangre disminuyen transitoriamente la hemólisis y suprimen la eritropoiesis, reduciéndose la excreción de porfirinas. La esplenectomía redundante en disminución por un corto periodo de la hemólisis, manifestaciones cutáneas y excreción de porfirinas. En una ocasión, se intentó el trasplante de médula ósea; el paciente falleció.

PROTOPORFIRIA ERITROPOIÉTICA

La *protoporfirina eritropoética* (EPP), también conocida como *protoporfirina eritrohepática*, se hereda en forma autosómica dominante. Se debe a deficiencia parcial de ferroquelatasa (FECH). La EPP es la forma más común de porfiria eritropoética y, tras la PCT, es la segunda forma más frecuente de porfirina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fotosensibilidad usualmente se inicia en la niñez. Las manifestaciones cutáneas difieren de las de otras porfirias. Las lesiones vesiculares no son comunes. Tras la exposición solar, se produce hiperemia, tumefacción, quemadura y prurito. En apenas el 10% de los casos, se forman algunas bulas y vesículas. Las lesiones crónicas incluyen liquenificación, pseudovesículas, agrietamiento labial y cambios en las uñas. Son raras la cicatrización severa, alteraciones de la pigmentación, friabilidad e hirsutismo.

La hemólisis y la anemia suelen estar ausentes o son leves. Por lo general, la eritropoiesis y el metabolismo del hierro son normales. La función hepática suele ser normal. No obstante, en una minoría de pacientes la acumulación de protoporfirinas da lugar a hepatopatía crónica. Ésta puede progresar a insuficiencia hepática y muerte. El exceso mismo de protoporfirinas tiene efecto colestásico y daña los hepatocitos. Algunos pacientes presentan cálculos biliares compuestos en parte por protoporfirina.

DIAGNÓSTICO

Las concentraciones de protoporfirina se hallan elevadas en médula ósea, eritrocitos, plasma, bilis y heces. Los niveles de porfirina y sus precursores en orina son normales. El diagnóstico definitivo se realiza al detectar la actividad disminuida de la FECH en cultivos de linfocitos y fibroblastos.

TRATAMIENTO

El caroteno beta oral se desarrolló principalmente para tratar la EPP. En dosis de 120 a 180mg al día, este medicamento mejora la tolerancia al sol en muchos pacientes. Es posible que su mecanismo de acción se relacione con la captación de radicales libres de oxígeno. La concentración plasmática recomendada de carotenos es de 600 a 800 microgramos/mL. El único efecto colateral es la pigmentación ligera de la piel. La colestiramina y otros absorbentes de las porfirinas, como el carbón activado, pueden interrumpir la circulación enterohepática de la protoporfirina y promover su excreción fecal. Cuando hay hemólisis y esplenomegalia significativa, la esplenectomía puede redundar en mejoría clínica. Debe prevenirse o tratarse la deficiencia de hierro; las transfusiones o tratamiento IV con hem pueden suprimir la síntesis de protoporfirina. En caso de insuficiencia hepática, podría requerirse trasplante hepático.

ANEMIA SIDEROBLÁSTICA LIGADA A X

La enfermedad es consecuencia del déficit de actividad de la forma eritroide de ALAS; se asocia con eritropoiesis ineficaz.

HALLAZGOS CLÍNICOS

Los varones presentan anemia hemolítica refractaria, palidez y debilidad durante la lactancia. Presentan hiperesplenismo secundario, sobrecarga de hierro, y tienen la posibilidad de desarrollar hemosiderosis. La anemia es microcítica e hipocrómica con notable anisocitosis, poiquilocitosis y policromasia. Los leucocitos y plaquetas son normales.

DIAGNÓSTICO

La exploración de la médula ósea muestra hiperplasticidad, con desviación a la izquierda y eritropoiesis megaloblástica, con maduración anormal. El diagnóstico definitivo descansa en la demostración de la deficiencia de ALAS.

TRATAMIENTO

La anemia grave responde a la administración de pirido-

xina. Dicho cofactor puede obviar la necesidad de transfusiones o reducir su frecuencia. Aquellos que no responden a la piridoxina dependen de las transfusiones y requieren quelantes.

REFERENCIAS

- 1.- Grandchamp-B; Puy-H; Lamoril-J; Deybach-JC; Nordman-Y. Review: molecular pathogenesis of hepatic acute porphyrias. *J-Gastroenterol-Hepatol.* 1996 Nov; 11(11): 1046-52.
- 2.- Kostrzewska-E; Gregor-A. Acute hepatic porphyrias. Detection, prophylaxis and treatment. *Mater-Med-Pol.* 1996 Jan-Mar; 28(1): 5-7
- 3.- Sassa-S. Diagnosis and therapy of acute intermittent porphyria. *Blood-Rev.* 1996 Mar; 10(1): 53-8
- 4.- Ellefson ord-RE. The porphyrias [corrected]: characteristics and laboratory tests [published erratum appears in *Regul Toxicol Pharmacol* 1996 Dec;24(3):286]. *Regul-Toxicol-Pharmacol.* 1996 Aug; 24(1 Pt 2): S119-Z5
- 5.- Jeans-JB; Savik-K; Gross-CR; Weimer-MK; Bossenmaier-IC; Pierach-CA; Bloomer-JR. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series. *J-Med-Genet.* 1996 Nov 11; 65(4): 269-73
- 6.- Lim-HW; Mulphy-GM. The porphyrias. *Clin-Dermatol.* 1996 Jul-Aug; 14(4): 375-87
- 7.- Gupta-S; Dolwani-S. Neurological complications of porphyria. *Postgrad-Med-J.* 1996 Oct; 72(852): 631-2
- 8.- Hepatitis C and porphyria cutanea tarda. *English-JC-3rd; Peake-MF; Becker-LE. Cutis.* 1996 Jun; 57(6) 404-8
- 9.- Downey-D. Porphyria: a new perspective. *Med-Hypotheses.* 1996 Apr; 46(4): 378-82
- 10.- Cohen-DJ; McKay-M. Porphyria cutanea tarda: a clinical review. *Compr-Ther.* 1996 Mar; 22(3): 175-8
- 11.- Bont-A; Steck-AJ; Meyer-UA. [Acute hepatic porphyria and its neurological syndrome]. *Schweiz-Med-Wochenschr.* 1996 Ja 9; 126(1-2): 6-14
- 12.- Doss-MO. [Hepatic porphyria]. *Med-Klin.* 1997 Dee 15; 92(12): 745-6
- 13.- Gorehein-A. Drug treatment in acute porphyria. *Br-J-Clin-Pharmacol.* 1997 Nov; 44(5): 427-34
- 14.- Fritsch-C; Bolsen-K; Ruzicka-T; Goerz-G. Congenital erythropoietic porphyria. *Aead-Dermatol.* 1997 Apr; 36(4): 594-610
- 15.- Cox-TM. Erythropoietic protoporphyria. *J-Inherit-Metab-Dis.* 1997 Jun; 20(2): 258-69
- 16.- Elder-GH; Hift-RJ; Meissner-PN. The acute porphyrias. *Lancet.* 1997 May 31; 349(9065): 1613-7
- 17.- Crimlisk-HL. The little imitator—porphyria: a neuropsychiatric disorder. *J-Neurol-Neurosurg-Psychiatry.* 1997 Apr; 62(4): 319-28
- 18.- Van-de-Velde-R; Doss-MO. [Disorders of porphyrin metabolism. 1: Pathophysiology, classification and clinical aspects]. *Fortsehr-Med.* 1998 Jul 20; 116(20-21): 44-6.
- 19.- Lim-HW. The porphyrias; an introduction. *Photodermatol-Photoimmunol-Photomed.* 1998 Apr; 14(2): 46-7
- 20.- Elder-GH. Update on enzyme and molecular defects in porphyria. *Photodermatol-Photoimmunol-Photomed.* 1998 Apr; 14(2): 66-9
- 21.- Murphy-GM. Evaluation of porphyria. *Photodermatol-Photoimmunol-Photomed.* 1998 Apr; 14(2): 58-63
- 22.- Gross-U; Frank-M; Doss-MO. Hepatic complications of erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol-Photoimmunol-Photomed.* 1998 Apr; 14(2): 52-7
- 23.- Kauppinen-R. Management of the acute porphyrias. *Photodermatol-Photoimmunol-Photomed.* 1998 Apr; 14(2):48-51.
- 24.- Mascaro-JM. Management of the erythropoietic porphyrias. *Photodermatol-Photoimmunol-Photomed.* 1998 Apr; 14(2): 44-5
- 25.- Floderus-Y; Harper-P; Henrichson-A; Thunell-S; Andersson-D. [Prevention of acute intermittent porphyria is the best solution. Most important are early diagnosis and counseling]. *Lakartidningen.* 1998 Jun 24; 95(26-27): 3045-50
- 26.- Muley-SA; Midani-HA; Rank-JM; Carithers-R; Pany-GJ. NTeuropathy in erythropoietic protoporphyrias. *Neurology.* 1998 Jul; 51(1): 262-5
- 27.- Kalman-DR; Bonkovsky-HL. Management of acute attacks in the porphyrias. *Clin-Dermatol.* 1998 Mar-Apr; 16(2): 299-306
- 28.- Mathews-Roth-MM. Treatment of the cutaneous porphyrias. *Clin-Dermatol.* 1998 Mar-Apr; 16(2): 295-8
- 29.- Zaider-E; Bickers-IR. Clinical laboratory methods for diagnosis of the porphyrias. *Clin-Dermatol.* 1998 Mar-Apr; 16(2): 277-93
- 30.- Poh-Fitzpatrick-B. Clinical features of the porphyrias. *Clin-Dermatol.* 1998 Mar-Apr; 16(2): 251-64.
- 31.- Bloomer-JR. Liver metabolism of porphyrins and haem. *J-Gastroenterol-Hepatol.* 1998 Mar; 13(3): 324-9
- 32.- Sassa-S. ALAI porphyria. *Semin-Liver Dis.* 1998; 18(1): 95-101
- 33.- Cox-TM; Alexander-GJ, Sarkany-RP. Protoporphyria. *Semin-Liver-Dis.* 1998; 18(1): 85-93.
- 34.- Elder-GH. Porphyria cutanea tarda. *Semin-Liver-Dis.* 1998;18(1): 67-75.
- 35.- Bonkovsky-III; Bamard-GF. Disgnosis of porphyric syndromes: a practical approach in the era of molecular biology. *Semin-Liver-Dis.* 1998;18(1): 57-65
- 36.- Tenhunen-R; Iustajoki-P. Acute porphyria: treatment with heme. *Semin-Liver-Dis.* 1998; 18(1): 53-5
- 37.- Iyer-UA; Schuurmans-M; Lindberg-RL. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. *Semin-Liver-Dis.* 1998; 18(1): 43-52
- 38.- Kirsch-RE; Meissner-PN; Hift-RJ. Jariegate porphyria. *Semin-Liver-Dis.* 1998; 18(1): 33-41
- 39.- Martasek-P. Hereditary coproporphyria. *Semin-Liver-Dis.* 1998; 18(1): 25-32
- 40.- Grandchamp-B. Acute intermittent porphyria. *Semin-Liver-Dis.* 1998; 18(1): 17-24